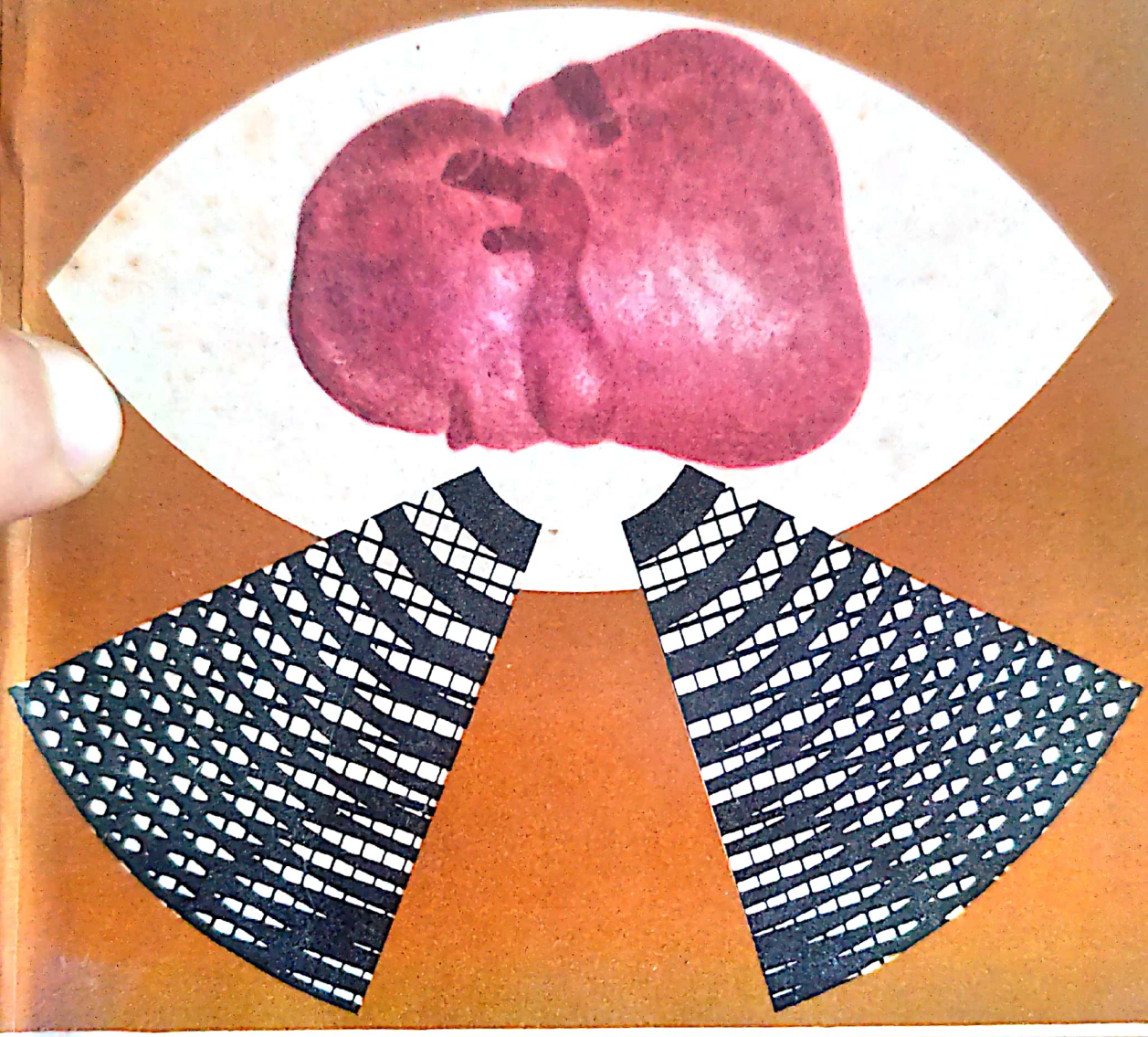
orizonturi



EMIL BITTMAN

FICATUL, LABORATORUL ORGANISMULUI

EMIL BITTMAN
doctor în medicină

FICATUL, laboratorul organismului

Editura enciclopedică română
București • 1969

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Dacă mîncăm o masă copioasă sau dacă, dimpotrivă, nu mîncăm nimic timp mai îndelungat, dacă sîntem plasaţi într-o atmosferă foarte rece sau dacă, dimpotrivă, temperatura ambiantă este prea caldă, dacă facem un efort fizic sau dacă, dimpotrivă, stăm liniştiţi, în repaus, dacă ne tăiem la un deget şi — în loc să curgă sînge ore în şir — hemoragia se opreşte după cîteva minute, dacă sîntem puşi în situaţia de a lupta împotriva infecţiilor microbiene sau a intoxicaţiilor de cele mai diverse cauze, dacă toţi aceşti factori — şi încă mulţi alţii — acţionînd asupra organismului, nu reuşesc să-i modifice într-o măsură prea importantă echilibrul, trebuie să-i mulţumim în bună parte activităţii ficatului. Într-adevăr, ficatul intervine în mod variat şi multilateral în economia generală a organismului şi se poate spune că, în mod practic, fiecare celulă a corpului este tributară într-un fel sau altul ficatului. Ficatul are un rol esenţial în nutriţia organismului, el fiind organul principal al metabolismului, adică al acelor procese chimice care stau la baza descompunerii complete a substanţelor alimentare şi a sintezei de noi substanţe necesare activităţii celulelor. Dar ficatul joacă un rol nu mai puţin important în coagularea sîngelui, în apărarea organismului împotriva infecţiilor şi into-

Scanned with OKEN Scanner

xicaţiilor, în procesele de excreţie a „deşeurilor“ rezultate din activitatea ţesuturilor etc., şi este probabil că multe din funcţiile hepatice sînt încă necunoscute. Ficatul este un organ indispensabil vieţii; dacă fără un rinichi, fără un plămîn, fără stomac, chiar fără emisferele cerebrale se poate trăi, fără ficat organismul nu poate rămîne în viaţă mai mult de cîteva ore. A vorbi despre activitatea ficatului înseamnă a vorbi de fapt despre o mare parte a celor mai importante funcţii ale organismului.

Lucrarea de faţă nu-şi propune să epuizeze descrierea tuturor funcţiilor cunoscute ale ficatului. Am urmărit doar să familiarizăm pe cititor cu cîteva din complicatele reacţii chimice, care au loc în acest „laborator al organismului“.

Scanned with OKEN Scanner

CEA MAI MARE GLANDĂ A ORGANISMULUI

O UZINĂ CHIMICĂ

Un motor, ca să funcţioneze, are nevoie de o sursă de energie. Pentru „motorul" animal, sursa de energie o constituie alimentele, care furnizează organismului „combustibilul" necesar desfăşurării tuturor proceselor vitale. Dar alimentele nu pot fi utilizate de către organism aşa cum se găsesc ele în natură şi de aceea sînt supuse în tubul digestiv unui proces de descompunere treptată pentru a se ajunge la substanţe cu o structură chimică mai simplă, care străbat cu uşurinţă peretele intestinului şi sînt absorbite în sînge. Produsele alimentare, care — în interiorul tubului digestiv — au fost lichefiate şi făcute difuzibile (adică apte de a străbate peretele intestinului şi de a pătrunde în sînge) sub acţiunea sucurilor digestive, ajung la ficat pe calea unei vene speciale, *vena portă,* ce vehiculează sîngele de la intestin către acest organ. La nivelul ficatului, numeroasele substanţe aduse de vena portă sînt oprite, înmagazinate, prelucrate, transformate pentru a fi ulterior oferite celulelor organismului, în raport cu nevoile acestora. Unele dintre alimente sînt suficient transformate în tubul digestiv pentru a putea fi oferite ca atare celulelor; altele, însă, au nevoie să mai sufere o ultimă modificare şi această modificare finală are loc în ficat, aşa cum a întrevăzut încă de mult

Scanned with OKEN Scanner

Galien[1] și cum a demonstrat pentru prima oară marele fiziolog Claude Bernard[2].

„După ce ficatul — spune Galien — a primit alimentul preparat de către servitorii săi, reprezentînd, pentru a ne exprima astfel, o anumită schiță a sîngelui și o imagine obscură a acestuia, ficatul îi dă ultima preparare necesară pentru ca el să devină alimentul perfect". Cu alte cuvinte, Galien își dădea seama că sîngele nu capătă o structură definitivă decît după ce a trecut prin ficat. Aceeași idee o găsim formulată de Claude Bernard astfel: „După ce substanțele au trecut prin vena portă și prin ficat, ele au căpătat proprietatea de a rămîne în organism și de a intra ca elemente constitutive în sînge".

Ficatul constituie o veritabilă barieră plasată pe traiectul substanțelor transportate de vena portă: el reține o parte, împiedicînd ajungerea prea bruscă în circulația generală a substanțelor absorbite din intestin; reglează introducerea lor în organism sau le transformă în corpuri puțin difuzibile și le înmagazinează, pentru a le livra ulterior, în raport cu necesitățile economiei organismului; tot el completează elaborarea materialelor de origine alimentară și le face să sufere ultimele transformări, care le permit să servească nutriției; în fine, face inofensive anumite substanțe nocive sau

---

[1] Galien (Claudios Galenos, zis), medic grec, născut la Pergam (cca. 131—cca. 201). A făcut descoperiri importante în anatomie și a scris numeroase tratate.

[2] Bernard Claude, fiziolog francez (1813—1878). A demonstrat rolul pancreasului în digestia corpurilor grase, funcția glicogenică a ficatului (despre care vom vorbi mai departe), existența unor centri nervoși independenți în regiunile de la baza creierului. A definit principiile fundamentale ale cercetării științifice.

Scanned with OKEN Scanner

toxice și desăvîrșește astfel protecția organismului împotriva intoxicațiilor din afară sau a autointoxicațiilor.

Claude Bernard

Dacă am vrea să sintetizăm, ar trebui să spunem că principala funcție a ficatului constă în reglarea concentrației constituenților sîngelui. În mijlocul numeroșilor factori care au în permanență tendința să modifice într-un sens sau în altul compoziția chimică a sîngelui, ficatul stă de veghe zi și noapte pentru a menține un echilibru relativ între diversele constituente ale „mediului intern" al organismului. În sîngele normal sau patologic, puține sînt substanțele asupra cărora ficatul să nu aibă o acțiune specifică de îndepărtare sau de eliberare din și — respectiv — în sînge. În plus, ficatul modifică în vederea sintezei sau a inactivării aproape toți constituenții chimici ai sîngelui. De asemenea, fiecare țesut al organismului este dependent, în parte, de ficat în ceea ce privește aprovizionarea sa cu substanțe nutritive și îndepărtarea unei întregi varietăți de agenți nocivi. Orice substanță difuzibilă injectată în sînge este rapid reținută de ficat — atît de rapid încît în mai puțin de 5 minute nivelul substanței injectate în sînge este redus la mai puțin de jumătate din valoarea găsită după o injectare similară în sîngele unui animal căruia i s-a extirpat în prealabil ficatul.

Scanned with OKEN Scanner

Pe scurt, ficatul este o *uzină chimică* în care majoritatea compușilor chimici întîlniți în sînge sînt arși, modificați, descompuși, sintetizați sau excretați.

FICATUL DE-A LUNGUL EVOLUȚIEI REGNULUI ANIMAL

Prin originea sa, de-a lungul evoluției regnului animal, ficatul reprezintă o simplă prelungire, un simplu diverticul al intestinului subțire. El se dezvoltă foarte devreme, fiind primul organ glandular care se formează, și achiziționează de la început, pentru a le păstra în tot cursul vieții, cele mai mari dimensiuni.

La un mare număr de celenterate și de viermi, ca și la anumite insecte, ficatul este constituit doar din cîteva celule aplicate pe tubul digestiv. Apoi se formează un mugure care se alungește în formă de deget de mănușă; ia naștere astfel o glandă tubulară, care servește la secreția unui lichid digestiv și unuia de excreție. Acest organ este omologul ficatului și pancreasului de la animalele superioare, din care cauză a și fost denumit *hepatopancreas*. El secretă o serie întreagă de fermenți[1] (amilază, sucrază, lipază, tripsinogen) cu rol în digestia substanțelor alimentare.

La anumiți viermi, hepatopancreasul este reprezentat pur și simplu prin cîteva aglomerări de celule sau de cavități care se deschid în intestinul mijlociu, în timp ce la crustacee se găsesc la începutul intestinului

[1] Fermenții sau enzimele sînt substanțe secretate de către celulele corpului (de obicei celulele care compun glandele), avînd rolul de a cataliza, de a ușura și accelera reacțiile chimice din organism. Ei acționează și în afara organismului dacă se asigură condițiile necesare.

Scanned with OKEN Scanner

două conducte excretoare care vin de la o aglomerare celulară ce secretă un lichid analog sucului pancreatic și servește în același timp de rezervor glicogenului (substanța zaharată complexă) și grăsimilor.

Ficatul moluștelor se apropie și mai mult de cel al vertebratelor. Este o glandă diferențiată care se deschide în intestinul mijlociu și cuprinde două părți: prima servește la elaborarea unui lichid digestiv și este formată dintr-o serie de tuburi secretoare; cealaltă este o glandă în care se acumulează glicogen și substanțe calcaroase (fosfat de calciu). Acumulate în timpul verii, substanțele calcaroase vor servi ulterior la repararea scoicii; aceasta, însă, este constituită aproape exclusiv din carbonat de calciu, ceea ce presupune o transformare preliminară a fosfatului de calciu în carbonat. Iată deci un exemplu al rolului jucat de ficat în acumularea de rezerve necesare nutriției și repartiției acestor rezerve în organism.

La crustacee și la anumite moluște, hepatopancreasul servește și la absorbție. Substanțele alimentare pătrund în interiorul tuburilor unde suferă o ultimă transformare și apoi sînt absorbite. Glanda hepatopancreatică îndeplinește patru funcții: solubilizează alimentele, le absoarbe, acumulează materialele de rezervă și substanțele toxice și — în sfîrșit — servește la eliminarea substanțelor de excreție.

La toate ființele nevertebrate, ficatul este o glandă tubulară; această dispoziție se regăsește la un anumit număr de vertebrate, la pești și poate fi reconstituită chiar și la mamifere. Urmărind evoluția filogenetică, se vede cum pancreasul, care — la început — făcea corp comun cu ficatul, se individualizează, separîndu-se de

Scanned with OKEN Scanner

acesta. În același timp, se observă cum scade rolul ficatului în procesele de digestie paralel cu creșterea importanței sale în nutriția[1] generală a organismului.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIE

Ficatul este considerat o glandă, cea mai mare a corpului așa cum am mai amintit, deși activitatea sa secretorie propriu-zisă, manifestată prin secreția biliară, este relativ redusă: 600—800 ml de bilă zilnic la om. El este într-adevăr un organ foarte mare, cîntărind la omul adult 1400—1600 g, ceea ce reprezintă aproximativ a cincizecea parte din greutatea corpului. La nou-născut, ficatul are dimensiuni comparativ mai mari (a douăzecea parte din greutatea corpului) datorită faptului că în timpul vieții intrauterine el participă și la formarea globulelor roșii ale sîngelui.

Spre deosebire de ficatul a numeroase mamifere, format din mai mulți lobi separați între ei, ficatul uman este o masă compactă și continuă. Totuși, în mod convențional, el este împărțit în doi lobi: unul drept și altul stîng. Lobul drept este mai mare și prezintă pe fața lui inferioară alți doi lobi mai mici: caudat și pătrat.

La embrionul uman, ficatul începe să se formeze în timpul celei de-a patra săptămîni a vieții intrauterine, prezentîndu-se inițial ca un diverticul al intestinului subțire. Treptat, diverticulul hepatic primitiv se diferențiază în cordoane de celule hepatice și căi biliare, care se dezvoltă sub forma unor muguri în toate cele

[1] Prin nutriție se înțelege totalitatea proceselor de digestie, absorbție și metabolism.

Scanned with OKEN Scanner

trei dimensiuni ale spațiului; în muguri pătrunde o bogată rețea de vase sanguine. Astfel ficatul uman, care se prezintă inițial ca o glandă simplă, se transformă treptat într-o glandă labirintică complexă.

La sfîrșitul dezvoltării, organul matur are forma unei piramide triunghiulare cu baza spre exterior, așezată în partea dreaptă și superioară a cavității abdominale, imediat sub diafragm.

Caracteristic pentru structura ficatului este faptul că el posedă două feluri de vascularizații, care pot fi împărțite în mod convențional într-una funcțională și alta nutritivă.

Vascularizația funcțională este reprezentată de *vena portă* și ramurile ei. Ea colectează de la stomac și intestin[1] sîngele încărcat cu substanțele alimentare absorbite prin pereții tubului digestiv după ce au suferit în interiorul acestuia procesul de digestie. Ajunsă la ficat, vena portă se împarte în ramuri din ce în ce mai mici, care pătrund printre cordoanele de celule hepatice, realizînd un contact intim între sîngele venos portal și celule.

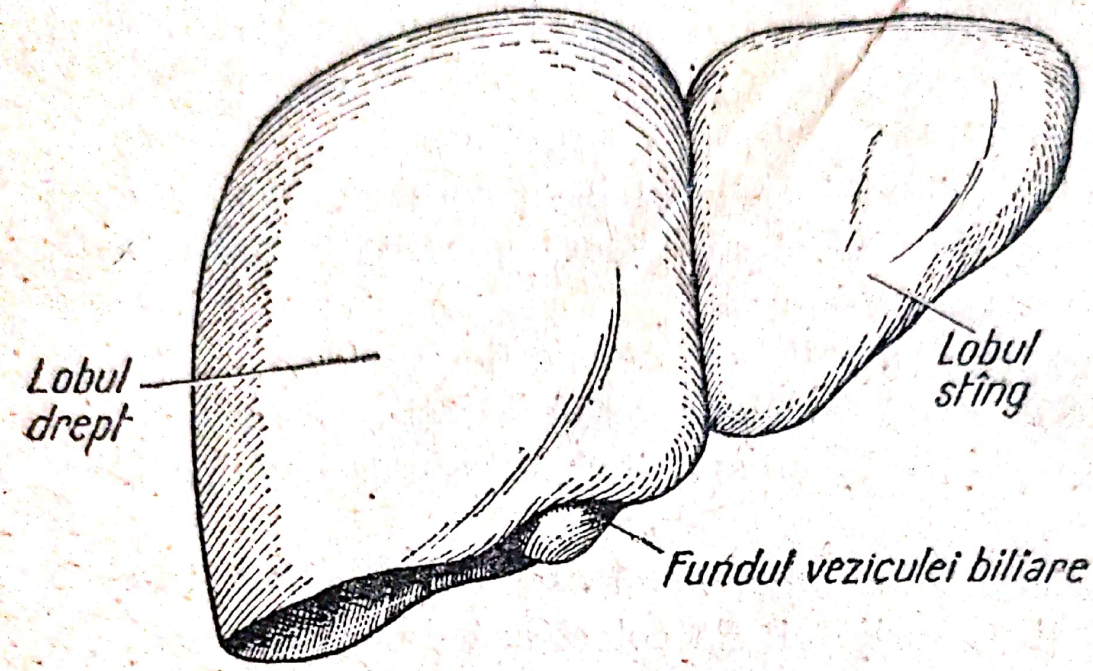
În felul acesta, celulele hepatice pot extrage cu ușurință din sînge substanțele ce urmează a fi depozitate, prelucrate, transformate, și tot cu aceeași ușurință pot vărsa în capilarele venoase produsul activității hepatice. Aceste capilare se reunesc apoi în vase venoase din ce în ce mai mari pentru a da naștere în cele din urmă *venelor suprahepatice*, care prin vărsarea lor în vena cavă inferioară introduc în circulația sanguină generală substanțele prelucrate de ficat, punîndu-le la dispoziția celorlalte organe și țesuturi. Prin funcția pe

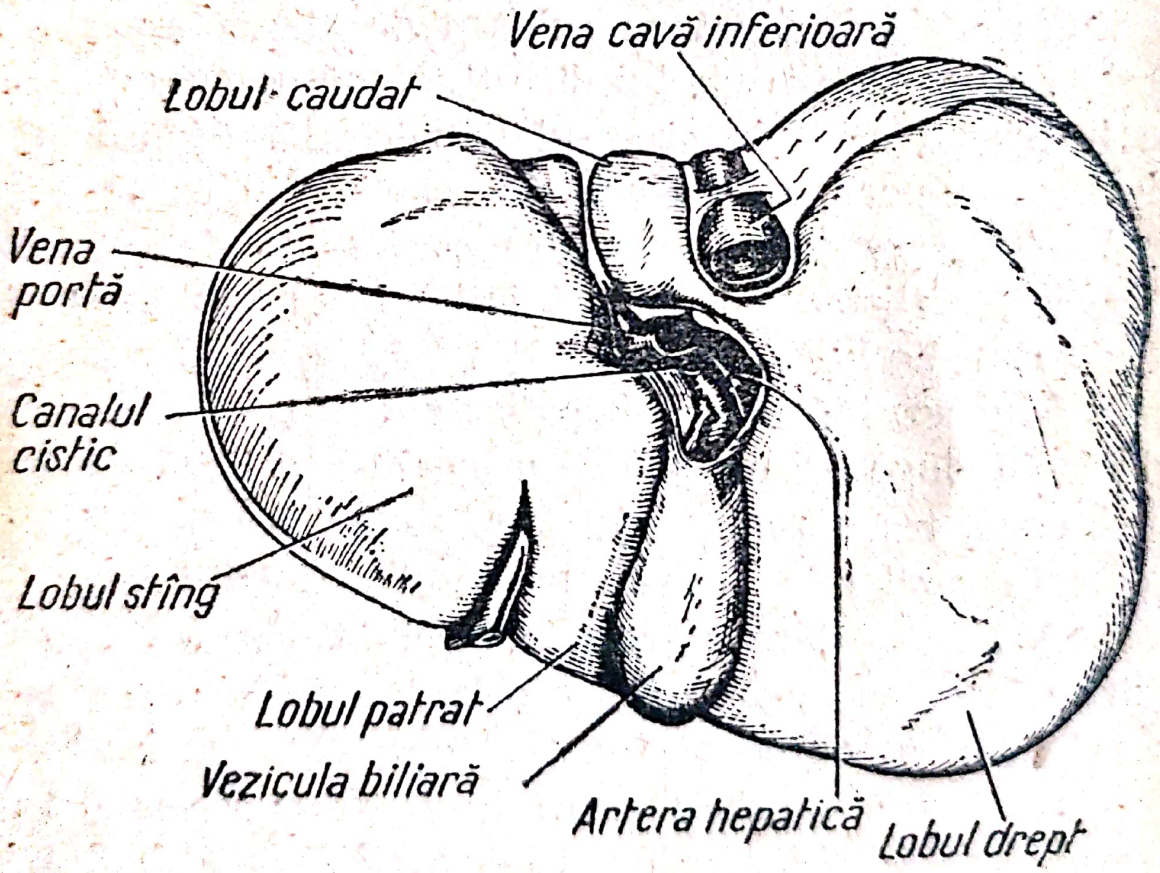
---

[1] În afară de stomac și intestin, vena portă mai colectează sînge și de la pancreas și splină.

Scanned with OKEN Scanner

Fața superioară a ficatului





Fața inferioară a ficatului

Ficatul — aspect exterior

Scanned with OKEN Scanner

care o îndeplinește, vena portă ar putea fi comparată cu canalul de aducțiune al unei hidrocentrale.

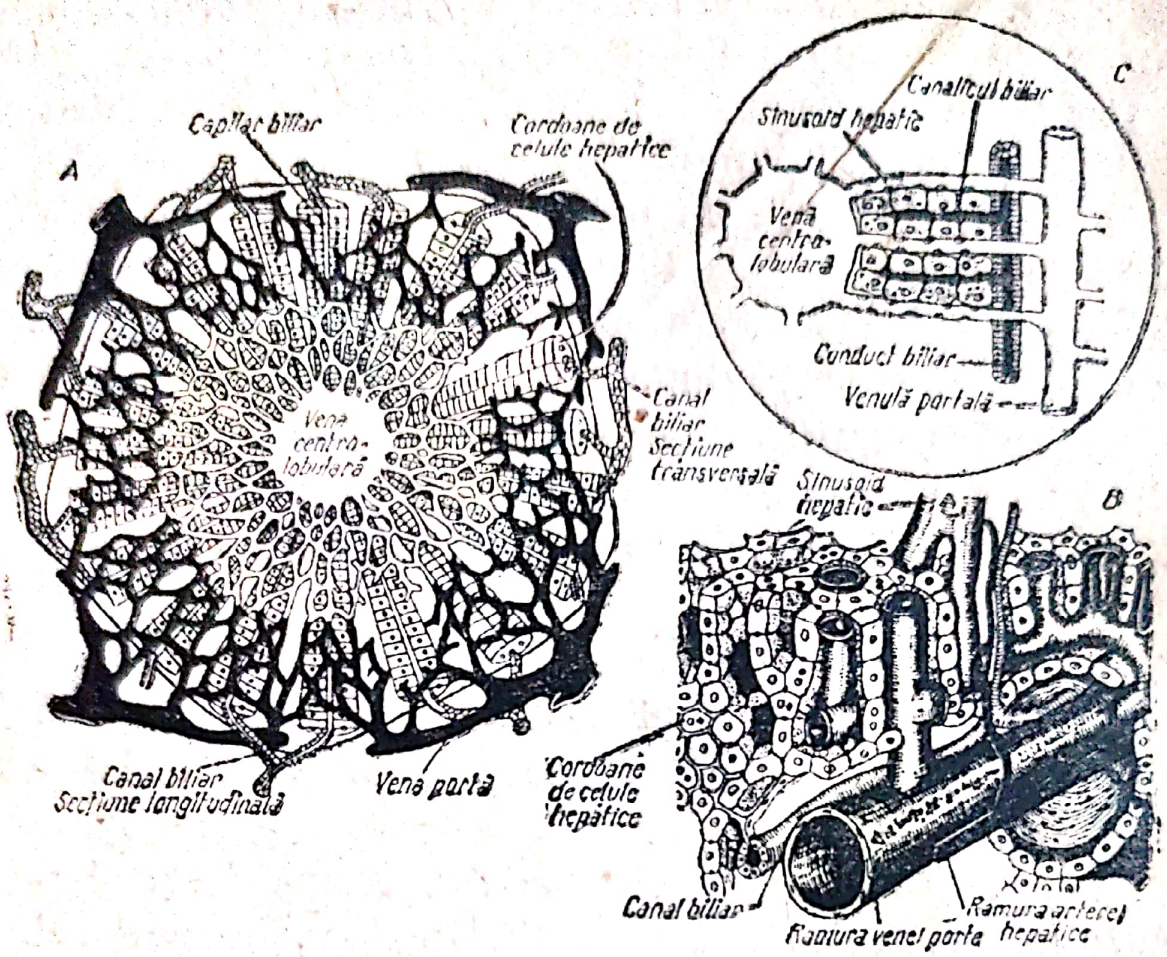
Dar celulele hepatice, pentru a putea trăi, pentru a-și putea îndeplini multiplele lor funcții, au nevoie, ca toate celulele vii, de oxigen. Acest oxigen le este adus împreună cu o serie de substanțe nutritive prin intermediul sîngelui conținut în *artera hepatică* și ramurile sale, care în interiorul ficatului merg foarte aproape de ramurile venei porte, urcîndu-se pe ele ca vița pe un arbore. Artera hepatică nu are numai rolul de a aduce sînge oxigenat la ficat, ci conține și substanțe provenite din tot organismul ce urmează a fi depozitate sau transformate în ficat, precum și substanțe provenite din tubul digestiv, dar care au scăpat barierei hepatice la prima trecere prin ficat a sîngelui din vena portă.

Așadar, ficatul are o circulație sanguină foarte bogată, asigurată de două vase diferite — vena portă și artera hepatică — între ale căror ramuri terminale există numeroase comunicații prin capilare, realizîndu-se astfel condiții optime pentru activitatea celulelor hepatice.

Unitatea funcțională fundamentală a ficatului este *lobulul hepatic*, structură de formă cilindrică avînd cîțiva milimetri în lungime și 0,8—2 mm în diametru. Ficatul uman conține 50 000—100 000 de lobuli.

Lobulul hepatic este construit în jurul unei vene centrale (numită *vena centrolobulară*), care se golește în *venele suprahepatice;* acestea se varsă, la rîndul lor, în *vena cavă inferioară*. Lobulul ca atare este compus în principal din multe cordoane de celule hepatice (două asemenea cordoane fiind reprezentate în fig. 3), care radiază dinspre vena centrală spre periferia lobulului ca spițele unei roți. Fiecare cordon hepatic este for-

Scanned with OKEN Scanner



Structura lobulului hepatic (schematic):
A văzut în spațiu; *B* secțiune; *C* detaliu a două cordoane de celule hepatice

mat de obicei din *două șiruri* de celule, între celulele adiacente ale celor două șiruri existînd mici *canaliculi biliari,* care se varsă în *conductele biliare* din ce în ce mai groase ce circulă în septurile (pereții) fibroase dintre lobuli.

Tot în septurile fibroase dintre lobuli se găsesc mici *venule portale,* care primesc sînge din diviziunile venei porte. Din aceste venule, sîngele trece în *sinusoidele hepatice,* vase capilare dilatate, dispuse între cordoanele celulare hepatice. Ele se varsă în vena centro-lobulară.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel celulele hepatice sînt în comunicație la un pol cu sîngele venos portal, iar la celălalt pol cu canaliculii biliari.

PLACA TURNANTĂ

Într-un depou de locomotive, transferul unei locomotive de pe o linie ferată pe alta se face prin intermediul unei plăci turnante. Într-un anumit sens, în organism ficatul îndeplinește o funcție similară: el ia substanțele de pe o „linie metabolică" și le transplantează pe o altă „linie"[1]. Dar, spre deosebire de placa turnantă din depouri, „placa turnantă" din ficat prezintă o particularitate funcțională specifică ce explică și importanța excepțională a acestui organ. Particularitatea constă în faptul că în majoritatea cazurilor produsul care iese din ficat nu mai seamănă cu cel care a intrat. Ficatul nu are numai proprietatea de a sintetiza numeroase substanțe necesare activității celorlalte organe și țesuturi și de a imprima substanțelor ce-l străbat un caracter de „specificitate", făcîndu-le mai ușor asimilabile, mai ușor incorporabile de către celelalte celule din corp, dar își pune amprenta asupra tuturor produșilor extrași de el din sînge pentru a-i vărsa apoi fie tot în sînge, fie în bilă. Iată un singur exemplu foarte demonstrativ în acest sens: ficatul extrage bilirubina (pigment ce dă culoarea bilei) din sînge și o varsă în bilă; dar, datorită faptului că a trecut prin

[1] De exemplu, așa cum vom vedea mai departe, ficatul poate să ia produși rezultați din metabolismul zaharurilor și să-i înglobeze în lanțul de reacții chimice ale metabolismului grăsimilor sau ale proteinelor, și invers.

Scanned with OKEN Scanner

ficat, bilirubina din bilă a căpătat noi caractere, ajungînd să se deosebească de cea din sînge. Mai mult decît atît: în unele boli (de exemplu în icter) bilirubina din sînge, după ce a fost preluată de către ficat, în loc să fie vărsată în bilă, este vărsată din nou în sînge; în acest caz, deşi între cele două bilirubine din sînge aparent nu există nici o deosebire, printr-o anumită reacţie se poate diferenţia bilirubina care a trecut prin ficat de cea care nu a trecut încă.

Exemplele de acest fel sînt extrem de numeroase, dar multe dintre ele vor face obiectul paginilor următoare, aşa că nu le vom aminti aici. Nu putem termina, totuşi, această scurtă prezentare a „plăcii turnante" hepatice fără a menţiona exemplul poate cel mai pregnant, şi anume proprietatea ficatului — proprietate pe care o deţine *în exclusivitate* — de a transforma glucoza în grăsime, precum şi aminoacizii şi acizii graşi în glucoză, resintetizînd şi redistribuind „carburanţii" pentru consumul imediat sau pentru depozit, în raport cu necesităţile organismului.

Scanned with OKEN Scanner

SCURTĂ INCURSIUNE ÎN BIOCHIMIE

În orice laborator de chimie se lucrează cu reactivi. Ficatul fiind și el un „laborator chimic", utilizează de asemenea „reactivi" cu atît mai complecși, cu cît este vorba de „laboratorul" unui organism viu. Pentru a putea înțelege mai ușor modificările suferite de acești „reactivi" în „laboratorul hepatic", să facem cunoștință, pentru început, cu unele date esențiale privind structura și proprietățile principalelor constituente ale alimentelor: *glucidele, lipidele* și *proteinele*.

GLUCIDELE

Glucidele sau hidrații de carbon constituie în greutate, după apă, partea cea mai importantă a plantelor, care le sintetizează din bioxid de carbon (CO_2) și apă (H_2O). Astfel plantele ne furnizează unul din alimentele indispensabile vieții.

Glucidele sînt substanțe ce se digeră și se resorb cu cea mai mare ușurință, formînd în zonele temperate principala sursă a energiei necesare menținerii vieții; de aceea au și fost denumite „carburantul vieții".

Glucidele sînt compuse din carbon (C), hidrogen (H) și oxigen (O), hidrogenul și oxigenul găsindu-se în proporție identică cu cea din apă; de aici, denumirea de

Scanned with OKEN Scanner

„hidrați de carbon", dată glucidelor. Formula generală a glucidelor, cu extrem de mici excepții, este $C_nH_{2n}O_n$.

Datorită gustului dulce al majorității glucidelor, ele mai sînt cunoscute și sub numele de *zaharide*. După structura lor, zaharidele se împart în *mono-*, *di-* și *polizaharide*.

Monozaharidele sau *ozele* se împart, la rîndul lor, în mai multe grupe, în raport cu numărul de atomi de carbon conținuți în moleculă. Există astfel: *monoze*, *dioze*, *trioze*, *pentoze* și *hexoze*. Dintre monozaharide, cele mai importante sînt hexozele *(glucoza, galactoza, fructoza* sau *levuloza)*, care constituie sursa cea mai comodă de energie pentru organism, și unele pentoze *(riboza* și *ribodesoza)* ce intră în constituția acizilor nucleici celulari.

Dizaharidele iau naștere prin unirea a două hexoze, cu eliminarea unei molecule de apă. Ele se găsesc în natură sub formă de: *zaharoză* (zahărul obișnuit din trestia de zahăr sau sfeclă; este formată prin unirea unei molecule de glucoză cu una de fructoză), *maltoză* (zahărul derivat din amidon sau glicogen prin fermentație; conține două molecule de glucoză), *lactoză* (zahărul din lapte; este formată din unirea unei molecule de glucoză cu una de galactoză), *celobioză*, derivată din celuloză.

Polizaharidele sînt substanțe ce iau naștere prin unirea unui mare număr de hexoze, tot cu pierderea a cîte unei molecule de apă la două hexoze, astfel că formula lor generală devine $(C_6H_{10}O_5)_n$. Polizaharidele se găsesc fie ca glucide de rezervă în plante sau animale, fie ca substanțe de susținere în structura generală, mai ales la plante. Dintre polizaharide, amintim: *amidonul* (constituit din *n* molecule de maltoză; este rezerva energetică cea mai răspîndită la plante și con-

Scanned with OKEN Scanner

stituie rezultatul direct al fotosintezei, care are loc în plante datorită clorofilei); *glicogenul* (constituit din *n* molecule de maltoză; reprezintă pentru animale ceea ce amidonul este pentru regnul vegetal, adică o rezervă energetică ce poate fi rapid utilizată), *celuloza* (formată din *n* molecule de celobioză; intră, ca substanță de susținere, în structura plantelor).

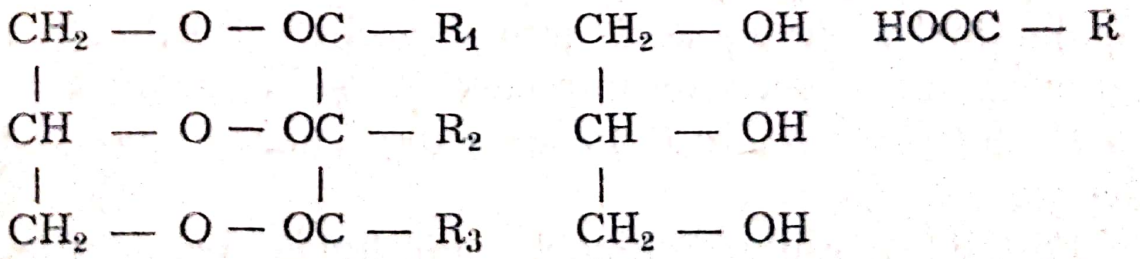
LIPIDELE

Lipidele sau grăsimile se împart, după compoziția chimică, în:

I. Lipide *ternare*, denumite astfel pentru că se compun din trei elemente chimice: carbon, hidrogen și oxigen. Din acest grup fac parte *gliceridele*, *ceridele* și *sterolii*.

II. Lipide *complexe*, care conțin — pe lîngă C, H, O — fosfor (P) și azot (N). În acest grup intră *fosfatidele* sau *fosfolipidele*, *cerebrozidele* sau *glicolipidele* și *lipocromii*.

Gliceridele sau *grăsimile neutre* au ponderea cea mai mare în alimentație și reprezintă rezerva cea mai importantă de energie. Ele sînt esteri[1] ai glicerinei (alcool cu trei atomi de carbon) cu acizi grași. Formula lor schematică ar fi următoarea:



Rest glicerină. Rest acid gras. Formula chimică a glicerinei. Formula schematică a unui acid organic

[1] Esterul este substanța rezultată din combinarea chimică a unui alcool cu un acid.

Scanned with OKEN Scanner

Din această schemă se vede că grăsimile neutre sînt în realitate *trigliceride*, conținînd trei acizi grași diferiți, reprezentați prin R_1, R_2, R_3 (prin litera R indicîndu-se în chimie orice radical, adică orice rest al unei substanțe, care poate intra ca atare într-o reacție chimică). În loc de un acid gras, acidul cu care se face esterificarea glicerinei poate fi reprezentat și prin acidul fosforic, rezultînd acidul glicerofosforic, compus deosebit de important, grație căruia grăsimile se resorb din intestin.

Radicalii R_1, R_2, R_3 etc. din formula unei trigliceride sînt radicali de acizi grași. Aceștia au formula generală $C_nH_{2n+1}COOH$ (de exemplu, în caz că $n = 16$, formula acidului gras respectiv devine $C_{16}H_{33}COOH$), iar cei mai importanți pentru organism sînt cei avînd un număr pereche de atomi de carbon ce variază între 14 și 18 (acizii *butiric, palmitic, stearic, oleic* etc.).

Grăsimile neutre din depozitele de grăsime ale organismului sînt amestecuri de trigliceride mai ales cu acizii palmitic, oleic și stearic. Cu cît conțin mai mult acid oleic, cu atît, la temperatura obișnuită, grăsimile sînt mai fluide, iar cu cît conțin mai mult acid stearic, cu atît sînt mai solide.

Steridele sau sterolii sînt esteri ai *colesterolului* (alcool complex avînd structura chimică formată din mai multe inele) cu un acid gras. Sterolii intră în constituția unor elemente intracelulare și a membranelor celulare, precum și în structura unor hormoni și vitamine.

Fosfatidele sau fosfolipidele sînt lipide care conțin, așa cum indică și numele lor, acid fosforic. Există trei feluri de fosfatide: *lecitinele, cefalinele* și *sfingomielinele* — toate trei fiind esteri complecși ai unui alcool (glicerină sau sfingozină) cu acizi grași și cu acidul fos-

Scanned with OKEN Scanner

foric, acesta la rîndul lui fiind esterificat cu o substanţă ce conţine azot.

Fosfatidele intervin în multe procese importante din organism: sinteza *nucleoproteinelor* (substanţe ce intră în structura nucleilor celulari jucînd un rol deosebit de important în transmiterea caracterelor ereditare), metabolismul glucidic, permeabilitatea membranelor celulare, activitatea sistemului nervos.

PROTEINELE

Proteinele sau protidele sînt substanţe chimice formate în general din C, H, O şi N, dar uneori pot conţine şi sulf (S) şi P. Elementele constitutive ale proteinelor sînt *acizii aminaţi* sau *aminoacizii*, denumiţi astfel pentru că au în molecula lor atît o funcţie[1] acidă (—COOH) cît şi una aminică ($—NH_2$). Formula schematică a unui aminoacid este:

$$R — \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} — COOH$$

Aminoacizii se leagă între ei prin funcţia lor acidă şi aminică şi dau naştere unor compuşi din ce în ce mai complecşi, avînd o structură în formă de lanţ (liniară) sau de inel (ciclică). Legătura cea mai importantă între diverşi aminoacizi este cea descoperită de chimistul german E. Fischer, între grupul —COOH al

[1] Prin funcţie chimică se înţelege o grupare anumită de elemente chimice, imprimînd un caracter specific substanţei din care face parte. De exemplu, acizii organici conţin totdeauna în molecula lor funcţia acidă (—COOH).

Scanned with OKEN Scanner

unui aminoacid și grupul —NH_2 al celuilalt aminoacid, legătură denumită *peptidică*.

Cuplarea a doi aminoacizi dă naștere unui *dipeptid*, iar prin unirea mai multor dipeptide se ajunge la un *polipeptid*. Molecula complexă a proteinei este formată din unirea unui număr variabil de polipeptide.

Aminoacizii existenți în natură sînt în număr de 20, iar dintre aceștia zece sînt considerați *esențiali* pentru menținerea și creșterea organismului uman, întrucît nu pot fi sintetizați în corp și trebuie aduși dinafară, cu alimentele.

Proteinele reprezintă substratul fizico-chimic al vieții. Rolul lor principal constă în furnizarea materialului aminoacidic necesar creșterii țesuturilor și reparării celor uzate.

Din punct de vedere fizico-chimic, proteinele se împart în:

A. *Holoproteine* sau *albumine simple* (cele mai importante din acest grup fiind *albuminele* propriu-zise și *globulinele*), și

B. *Heteroproteine* sau *proteine conjugate*, din care fac parte *fosfoproteinele*, *glicoproteinele*, *cromoproteinele* (de ex.: *hemoglobina*) și nucleoproteinele.

Scanned with OKEN Scanner

FICATUL ȘI METABOLISMUL GLUCIDELOR

În 1853, în teza sa de doctorat în științe, intitulată „Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et chez les animaux"[1], Claude Bernard dovedea că ficatul este încărcat cu o substanță zaharată pe care a denumit-o *glicogen*. Acesta a fost începutul șirului numeroaselor și importantelor lucrări efectuate în cursul ultimului secol, care au demonstrat rolul central al ficatului în metabolismul glucidelor și în menținerea concentrației normale a zahărului din sînge, adică a *glicemiei*.

În principiu, această funcție a ficatului se realizează în felul următor: atunci cînd există un exces de zahăr (glucoză) în sînge (după o masă bogată, după ingerarea unei cantități mari de dulciuri etc.), ficatul îl înmagazinează sub formă de glicogen. Dimpotrivă, atunci cînd țesuturile organismului sînt în deficit de glucoză (în cursul unor eforturi musculare intense, în lupta împotriva frigului, în stări de inaniție etc.) și nivelul glucozei sanguine are tendința să scadă sub valoarea

---

[1] Cercetări asupra unei noi funcții a ficatului considerat ca organ producător de substanță zaharată la om și la animale.

Scanned with OKEN Scanner

normală de 0,70—1,20 g la litrul de sînge, ficatul pune la dispoziția organismului rezervele sale de glicogen, care este transformat în glucoză și vărsat — sub această formă — în sînge. Cele două procese opuse au primit numele de *glicogenogeneză* și — respectiv — *glicogenoliză*, iar funcția respectivă a ficatului a fost denumită *funcție glicogenică*.

DEPOZITUL DE GLICOGEN

Sub ce formă ajung glucidele în ficat? Pentru a răspunde la această întrebare, este necesar să urmărim puțin procesele care au loc la nivelul tubului digestiv în cursul digestiei. În marea majoritate a cazurilor, omul și animalele ingerează hidrocarbonatele așa cum se găsesc în alimentația obișnuită, sub formă de polizaharide (glicogen, amidon) sau dizaharide (zaharoză, lactoză). În diversele segmente ale tubului digestiv, sub acțiunea fermenților conținuți în sucurile digestive, polizaharidele și dizaharidele sînt descompuse în monozaharidele componente (glucoză, fructoză, galactoză), care sînt absorbite — cu viteze diferite — în sînge. După ce străbat peretele intestinal, monozaharidele ajung pe calea circulației portale la ficat.

Dacă în acel moment organismul este într-o stare de „foame" de zahăr, fapt reflectat prin scăderea nivelului glucozei sanguine, glucoza absorbită este utilizată imediat, ca atare, de către organism[1]. Dacă însă glucoza absorbită este în exces, depășind nevoile imediate

[1] Celelalte două monozaharide absorbite (galactoza și fructoza) sînt și ele transformate în glucoză: galactoza — exclusiv la nivelul ficatului, iar fructoza — atît la nivelul ficatului, cît și al altor țesuturi din organism.

Scanned with OKEN Scanner

ale organismului, atunci ea este stocată sub formă de glicogen, atît în ficat, cît și în mușchi.

Concentrația glicogenului în mușchi în repaus este de 0,7—1 g la 100 g de țesut muscular, iar în ficat de aproximativ 5 g la 100 g de țesut hepatic. Deoarece mușchii constituie cam 50% din greutatea corpului, în timp ce ficatul reprezintă mai puțin de 3%, este evident că glicogenul înmagazinat în mușchi depășește cantitativ cu mult pe cel stocat în ficat. Totuși, în contrast cu glicogenul hepatic care reacționează foarte ușor, putînd fi repede transformat în glucoză și pus la dispoziția întregului organism, glicogenul muscular este utilizat în cea mai mare măsură numai pentru satisfacerea necesităților de energie ale acestui țesut.

Glicogenul este depozitat în interiorul celulelor hepatice unde poate fi recunoscut histologic prin culoarea brună pe care o ia sub acțiunea unui reactiv ce conține iod. Dintre caracterele sale chimice, cel mai important pentru activitatea organismului este acela de a fi *hidrolizabil*, adică de a se putea descompune în n molecule de glucoză, fixînd n molecule de apă, conform reacției:

$$\underset{\text{GLICOGEN}}{(C_6H_{10}O_5)_n} + \underset{\text{APĂ}}{n\,H_2O} \longrightarrow \underset{\text{GLUCOZĂ}}{n\,C_6H_{12}O_6}$$

Această reacție, inversă celei prin care se formează glicogenul, se poate obține și în laborator prin fierberea glicogenului cu o soluție diluată de acid.

În 1947, biochimiștii americani soții Carl și Gerty Cori, luau premiul Nobel pentru contribuția lor importantă la descifrarea metabolismului[1] hidraților de car-

[1] Deoarece în continuare vom întîlni frecvent noțiunea de *metabolism*, considerăm necesar să dăm cîteva explicații. Prin metabolism se înțelege totalitatea schimburilor pe care orga-

Scanned with OKEN Scanner

bon. Se încununa astfel un șir lung de cercetări făcute atît de soții Cori, cît și de alți mari biochimiști, care au permis să se urmărească soarta glucidelor în organism, precum și rolul esențial jucat de acidul fosforic în metabolizarea acestor substanțe.

În ceea ce privește glicogenul hepatic, s-a demonstrat că formarea lui are loc în două etape principale. Într-o primă etapă fiecare moleculă de glucoză se combină cu o moleculă de acid fosforic printr-un proces denumit *fosforilare*, dînd naștere unui ester glucozo-fosforic[1].

$$\underset{\text{GLUCOZĂ}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\substack{\text{ACID}\\\text{FOSFORIC}}}{PO_4H_3} \rightarrow \underset{\text{ESTER GLUCOZO-FOSFORIC}}{C_6H_{11}O_5 - O - PO_3H_2} + \underset{\text{APĂ}}{H_2O}$$

Această reacție, care necesită prezența oxigenului, a putut fi studiată *in vitro* pe felii subțiri de ficat, menținute în viață în mod artificial.

---

nismul le întreține cu mediul înconjurător. Aceste schimburi constau în încorporarea continuă și activă a unor substanțe din mediu, în transformarea profundă a acestora în organism pe cale chimică și în eliminarea unor substanțe rezultate. Metabolismul are două laturi contradictorii și inseparabile, care se desfășoară concomitent: *catabolismul* (procesul de dezasimilație, de descompunere a substanțelor) și *anabolismul* (procesul de asimilare, de sinteză a substanțelor). În mod mai restrîns, prin metabolismul unei substanțe (de exemplu, glucide, lipide, proteine etc.) se înțelege totalitatea transformărilor chimice suferite de substanța respectivă, din momentul pătrunderii ei în mediul intern al organismului (sînge, limfă) și pînă la apariția produșilor finali ai descompunerii, care vor fi eliminați. În cursul proceselor de dezintegrare, se pune în libertate energia necesară proceselor de sinteză, care se desfășoară paralel.

[1] Prin ester se înțelege, așa cum am mai spus, combinația dintre un alcool și un acid; glucoza conține în molecula ei mai multe funcții alcoolice.

Scanned with OKEN Scanner

A doua etapă constă în condensarea a *n* molecule de ester glucozo-fosforic cu eliminarea a *n* molecule de acid fosforic:

$$C_6H_{11}O_5 - O - PO_3H_2 + C_6H_{11}O_5 - O - PO_3H_2 + \ldots$$

ESTER GLUCOZO-FOSFORIC

$$\ldots \rightarrow (C_6H_{11}O_5)_n + n\ PO_4H_3.$$

GLICOGEN ACID FOSFORIC

În ambele etape intervin o serie de enzime conținute în celulele hepatice care joacă rolul unor catalizatori[1], accelerînd mult viteza reacțiilor.

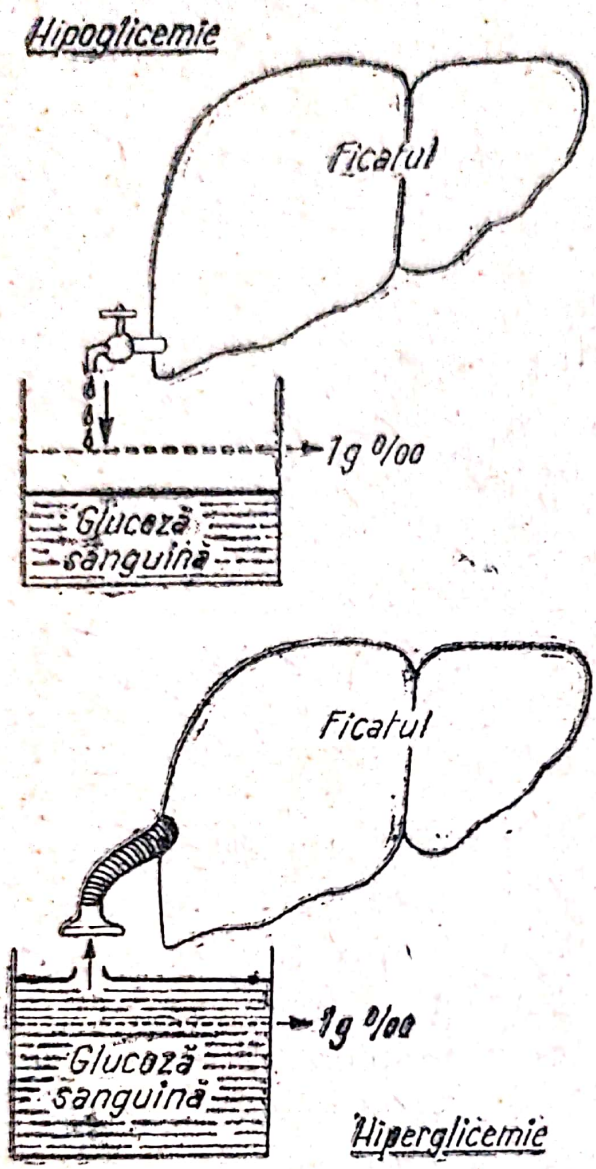
GLUCOSTATUL

Rolul ficatului în raport cu reglarea nivelului glucozei din sînge, a glicemiei, este similar cu cel al unui termostat în raport cu reglarea temperaturii. Într-adevăr, așa cum termostatul menține temperatura constantă într-o încăpere, într-un recipient de reacție chimică, într-un frigider etc., punînd în funcțiune dispozitive care declanșează producerea sau pierderea de căldură, tot astfel ficatul menține constant nivelul glicemiei prin fixarea glucidelor în țesutul hepatic sau — dimpotrivă — prin eliberarea lor în circulația sanguină. Ficatul are deci rolul unui *glucostat*.

Fixarea glucidelor de către ficat este un factor esențial al reglării glicemiei. În timpul digestiei, sîngele din vena portă ar putea vărsa în circulația generală peste 200 de grame de glucoză, cantitate care ar mări

[1] Catalizatorii sînt substanțe care adăugate la o reacție chimică în cantități infime ușurează și accelerează mult mersul reacției.

Scanned with OKEN Scanner



Glucostatul hepatic

considerabil glicemia, producînd *hiperglicemie*. Ficatul însă, plasat pe traseul venei porte, oprește acest exces de glucide.

O experiență făcută de Claude Bernard este foarte demonstrativă în acest sens. Să injectăm cîțiva centimetri cubi dintr-o soluție de glucoză într-o venă periferică a unui iepure. Cîteva minute mai tîrziu, să puncționăm vezica urinară a iepurelui și să analizăm urina astfel extrasă. Vom constata că urina conține glucoză, fapt explicabil prin creșterea mare a nivelului glicemiei, din care cauză zahărul din sînge este filtrat de rinichi și trece în urină. Să refacem experiența, însă de astă dată să injectăm soluția de glucoză într-o ramură a venei porte. Analizînd acum urina. nu vom mai găsi glucoză, căci aceasta a fost reținută de ficat.

Puterea de fixare a glucidelor de către ficat nu este, totuși, nelimitată. Dacă zahărul transportat de către sîngele port trece de o anumită cantitate, ficatul este depășit, glicemia crește, se atinge pragul de eliminare

Scanned with OKEN Scanner

a glucozei la nivelul rinichiului și aceasta apare în urină. Cantitatea maximă de glucoză pe care o poate ingera dintr-o dată un om adult sănătos, fără să prezinte zahăr în urină, este de aproximativ 300 de grame.

Dar ce se întîmplă atunci cînd nivelul zahărului din sînge are tendința să scadă, fenomen care se produce în lipsa unui aport alimentar suficient, în cursul eforturilor musculare prelungite etc.? În astfel de cazuri, ficatul deschide porțile magaziilor sale de glicogen și-l transformă pe acesta în glucoză, pe care o secretă în sînge pentru a restabili nivelul glicemiei.

Și această activitate a ficatului a fost descoperită de Claude Bernard, care a demonstrat-o prin celebra experiență a *ficatului spălat*. Iată în ce constă experiența: se trece un curent de apă prin vena portă a unui ficat proaspăt recoltat, pînă cînd apa care se scurge din ficat prin venele suprahepatice nu mai conține glucoză. În acest moment, ficatul este *spălat* de glucoza pe care o conținea. Se lasă apoi ficatul în repaus timp de 24 de ore. A doua zi se reîncepe spălarea glandei și se constată că apa care a trecut prin ficat conține din nou glucoză. Explicația constă în faptul că în răstimpul celor 24 de ore s-au format noi cantități de glucoză pe socoteala glicogenului, a cărui concentrație în ficat a diminuat în mod corespunzător, așa cum se poate dovedi prin determinarea cantității de glicogen din țesutul hepatic, separat în cele două zile ale experienței.

Importanța secreției de glucoză de către ficat este foarte mare. Deoarece celulele organismului consumă în continuu glucoză — principala lor sursă de energie —, nivelul glicemiei ar tinde să scadă dacă ficatul nu ar restabili echilibrul. După extirparea ficatului, nivelul glicemiei scade progresiv; se produce o *hipo-*

Scanned with OKEN Scanner

glicemie, care duce în mod rapid la *comă* și moarte din cauza tulburării activității centrilor nervoși.

Ficatul intervine deci în reglarea glicemiei în două moduri: el fixează glucoza pentru a corecta hiperglicemia și o secretează atunci cînd există hipoglicemie.

NEOGLUCOGENEZA

Glucoza vărsată de către ficat în sînge provine în primul rînd din glicogenul hepatic a cărui descompunere are loc printr-un proces invers celui care a stat la baza sintetizării glicogenului. Dar aceasta nu este singura sursă, căci ficatul poate produce glucoză plecînd și de la aminoacizii rezultați, așa cum vom vedea mai departe, din digestia și metabolismul proteinelor, precum și din glicerina rezultată din descompunerea grăsimilor neutre.

Această transformare a acizilor aminați și a glicerinei în glucoză, fenomen denumit *neoglucogeneză*, explică de ce organismul animalelor care se hrănesc, de exemplu, exclusiv cu carne, poate conține totuși cantități importante de glucide, sub formă de glucoză și de glicogen.

Existența neoglucogenezei, precum și faptul că ea are loc în ficat pot fi lesne demonstrate. Astfel la animalul în inaniție (stare de post complet), nivelul glucozei sanguine este menținut în limite normale atîta vreme cît animalul mai supraviețuiește, adică timp de mai multe zile. Deoarece rezervele hepatice de glicogen sînt epuizate în curs de 24 de ore, rezultă că glucoza sanguină, utilizată în mod continuu de către țesuturi, a fost înlocuită din rezerve neglucidice ale organismului (cum sînt proteinele din țesuturi sau grăsimea „de depozit"). Pe de altă parte, extirparea ficatului duce rapid la o hipoglicemie fatală. Aceasta nu e datorită numai

Scanned with OKEN Scanner

unei simple „amputări" a glicogenului hepatic, deoarece — așa cum s-a arătat mai sus — consumarea întregului glicogen hepatic nu este urmată de hipoglicemie la animalul în stare de post, dar avînd un ficat intact.

Rezultă, deci, că: (1) la animalul normal în inaniție glucoza sanguină este fabricată de ficat din surse neglucidice și (2) ficatul este singurul sediu al acestei neoglucogeneze.

Intensitatea neoglucogenezei hepatice este reglată de însuși nivelul glicemiei; acesta acționează atît direct asupra ficatului, cît și indirect, influențînd secreția unor glande endocrine (pancreas, hipofiză, suprarenală, tiroidă) ce inhibă sau favorizează procesul de neoformare de glucoză. Ca urmare, neoglucogeneza scade atunci cînd nivelul glicemiei are tendința să crească și — invers — ea se intensifică atunci cînd valorile glucozei sanguine coboară.

În legătură cu funcția neoglucogenetică a ficatului este interesant, credem, să amintim că el nu are numai capacitatea de a transforma grăsimile în glucoză, ci este capabil să efectueze și reacția inversă, extrăgînd excesul de glucoză din sînge și transformînd-o în grăsime care ulterior va fi stocată ca grăsime „de depozit" sau va fi distribuită țesuturilor pentru utilizare.

REGLAREA GLUCOSTATULUI HEPATIC

Deci funcția glucostatului hepatic este aceea de a menține nivelul constant al glicemiei, care la omul normal este în jur de *un gram de glucoză la litrul de sînge*. Ficatul realizează acest lucru pe trei căi principale:

Scanned with OKEN Scanner

1. Reglînd reacţia reversibilă glucoză-glicogen hepatic;

2. Reglînd neoformarea de glucoză (neoglucogeneza);

3. Reglînd depunerea glucozei din sînge sub formă de grăsime hepatică.

Glucostatul hepatic se află, la rîndul lui, sub influenţa mai multor factori care îi reglează activitatea: factori locali, factori endocrini, factori nervoşi.

Astfel ficatul este afectat direct de concentraţia glucozei sanguine. Dovada: o creştere locală (de exemplu, în sîngele din vena portă) a glicemiei măreşte depunerea de glicogen în ficat, în timp ce scăderea nivelului glucozei din sîngele local stimulează desfacerea glicogenului hepatic şi pune în mişcare „secreţia" glucozei în sînge.

Dar nivelul glicemiei acţionează nu numai direct asupra ficatului, ci şi asupra sistemului nervos şi glandelor endocrine, influenţîndu-l astfel indirect prin intermediul lor.

Hormonii implicaţi în reglarea intervenţiei ficatului în metabolismul glucidic pot fi împărţiţi în două grupe cu acţiuni opuse, şi anume: (I) *insulina*[1] şi (II) grupul *diabetogen*[2] care include *factorul diabetogen* şi alţi hormoni secretaţi de lobul anterior al hipofizei, o serie de hormoni secretaţi de glanda suprarenală şi *tiroxina*, hormon tiroidian.

Insulina măreşte depunerea de glicogen în ficat şi în muşchi, face să scadă neoglucogeneza şi stimulează transformarea glucozei în acizi graşi. În absenţa insu-

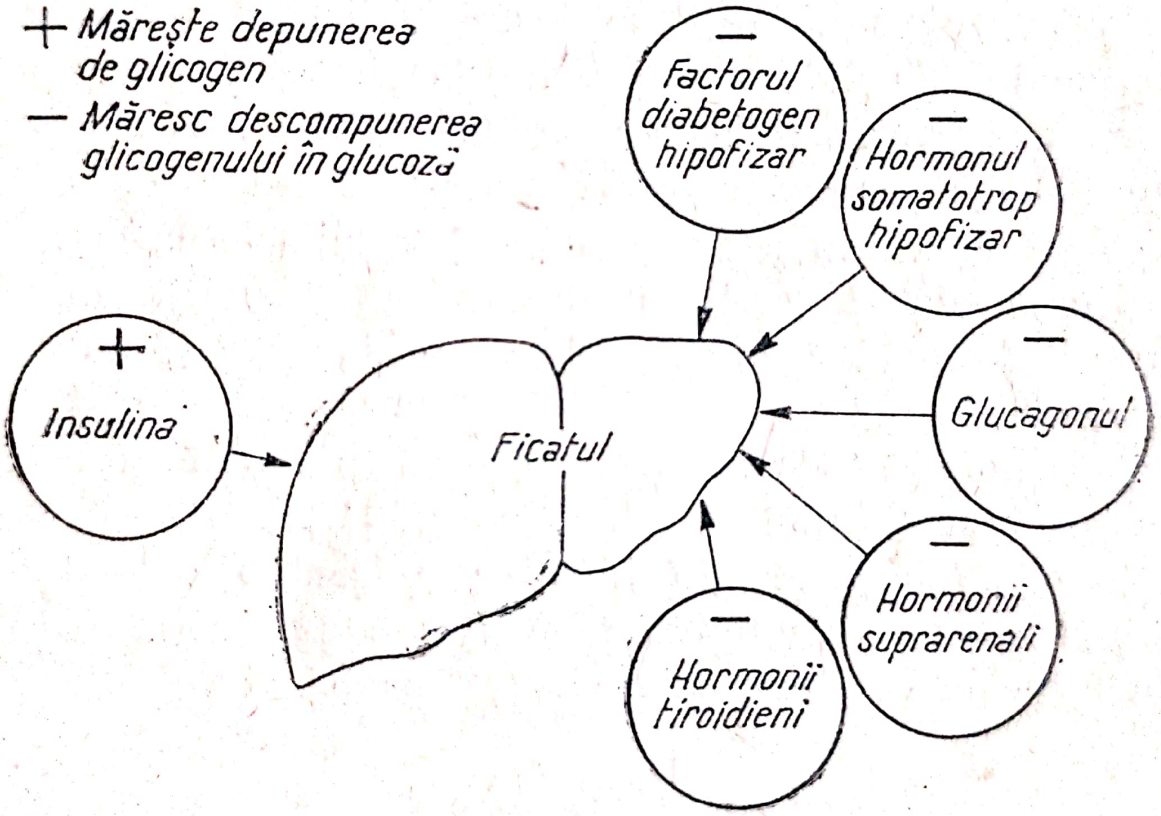
---

[1] Hormon secretat de pancreas, descoperit de cercetătorii canadieni Frederick G. Banting şi Charles H. Best, în 1922; această descoperire a fost onorată cu premiul Nobel, în 1923.

[2] Diabetul zaharat este o boală caracterizată în primul rînd prin creşterea glicemiei.

Scanned with OKEN Scanner

linei, nivelul zahărului din sînge crește: apare hiperglicemia (simptom caracteristic diabetului zaharat), datorită în parte scăderii consumului de glucoză de către țesuturi. Totuși, în organismul diabetic și ficatul este „în culpă", deoarece el nu reacționează într-un asemenea mod încît să readucă glicemia la valorile normale. Răspunsul hepatic „corect" la hiperglicemie ar consta în creșterea extragerii de glucoză din sînge și în scăderea formării de glucoză. La diabetic însă, formarea de glicogen și de grăsime din glucoză este de-



Factorii care reglează glucostatul hepatic

primată, în timp ce neoformarea de glucoză continuă într-o cadență egală cu cea normală sau chiar o depășește. Cu alte cuvinte, la bolnavul de diabet ficatul continuă să secrete în sînge cantități nenecesare de glucoză.

În organismul normal, acțiunea insulinei este contrabalansată de produșii hormonali cu acțiune hiperglice-

Scanned with OKEN Scanner

miantă, diabetogenă, ai altor glande cu secreție internă, cum sînt hipofiza, suprarenala și tiroida.

În mod normal, activitatea celor două grupe antagoniste de hormoni este astfel ajustată încît nivelul glicemiei se menține între limite relativ constante. Creșterea glucozei sanguine mărește secreția de insulină și deprimă secreția hormonilor diabetogeni, în timp ce scăderea glucozei sanguine are efecte inverse. Dacă unul dintre cele două grupe de hormoni este scos din joc, balanța normală se strică și apare hiperglicemie sau respectiv — hipoglicemie.

Principalii antagoniști ai insulinei sînt o serie de hormoni produși de hipofiza[1] anterioară.

Printre aceștia, rolul cel mai important revine factorului diabetogen[2] existent în extractele de hipofiză anterioară a cărui injectare prelungită la animale normale provoacă diabet persistent din cauza stimulării producerii de glucoză de către ficat din glucogen și surse neglucidice.

Un cunoscut fiziolog argentinian, Bernardo Houssay, laureat al premiului Nobel, în anul 1947, pentru studiile sale asupra glandei hipofize, a făcut o serie de experiențe foarte interesante pentru a demonstra rolul influențelor hormonale asupra funcției glucostatice

---

[1] Hipofiza este o glandă cu secreție internă situată la baza creierului, care se compune din 3 părți: anterioară, intermediară și posterioară. Ea deține un rol central în cadrul sistemului endocrin, deoarece, în afară de faptul că prin produșii ei de secreție intervine în numeroase funcții ale organismului, secretă o serie de hormoni care influențează activitatea celorlalte glande endocrine.

[2] Considerat de unii *hormon* diabetogen, denumire neacceptată însă de majoritatea autorilor, deoarece ar însemna să se admită că o glandă din corp secretă un hormon a cărui acțiune ar fi aceea de a produce o boală — diabetul.

Scanned with OKEN Scanner

a ficatului. În acest scop, au fost preparate o serie de animale (cîini), denumite *animale Houssay*, cărora li s-a extirpat atît pancreasul, cît și hipofiza anterioară, scoțîndu-se astfel din funcție principalii regulatori ai glucostatului hepatic. S-a constatat că la aceste animale, în absența atît a insulinei, cît și a principalului ei antagonist — factorul diabetogen antehipofizar —, activitatea glucostatică a ficatului este determinată numai de acțiunea directă a nivelului glicemiei asupra lui. Dar nemaifiind controlat de către hormoni, ficatul reacționează imperfect și foarte lent. Astfel la un animal Houssay în inaniție apare o hipoglicemie importantă care poate fi rapid fatală, în timp ce după un prînz conținînd glucide apare o hiperglicemie considerabilă.

Însă hipofiza anterioară nu este antagonistă pancreasului numai prin factorul ei diabetogen, ci și printr-o serie de alți hormoni secretați de el. Dintre aceștia fac parte *hormonul de creștere* sau *somatotrop*, cu acțiune hiperglicemiantă, precum și hormonii stimulatori ai altor glande endocrine (suprarenala și tiroida) ale căror secreții hormonale produc la rîndul lor, prin mecanisme variate, creșterea nivelului glucozei sanguine. În sfîrșit, tot în legătură cu reglarea hormonală a glucostatului hepatic este interesant de amintit că în afară de insulină, pancreasul mai secretă un hormon numit *glucagon*, care are acțiune inversă insulinei, stimulînd desfacerea glicogenului hepatic și favorizînd prin aceasta mărirea glicemiei.

În ceea ce privește reglarea nervoasă a metabolismului glucidic, tot Claude Bernard a deschis drumul investigațiilor și în acest domeniu printr-o experiență celebră, devenită clasică și cunoscută sub numele de *înțepătura diabetică*. Iată în ce constă experiența: dacă unui iepure neanesteziat i se face o înțepătură în par-

Scanned with OKEN Scanner

tea posterioară a bulbului rahidian[1], se produce o creștere prelungită (pînă la șapte zile) a nivelului glicemiei, însoțită de prezența persistentă a unor mari cantități de glucoză în urină. Claude Bernard a interpretat rezultatele experienței sale ca argumente în favoarea existenței unui centru hiperglicemiant în bulb.

Astăzi această concepție nu mai este admisă, deoarece s-a constatat că se pot obține aceleași efecte prin stimularea a numeroase structuri nervoase, situate fie în diverse regiuni ale sistemului nervos central, fie la periferia sistemului nervos. Explicația rezidă în faptul că prin aceste stimulări se pun în stare de excitație, direct sau pe cale reflexă, atît nervii care inervează ficatul, cît și cei care influențează glandele endocrine ce controlează prin secrețiile lor hormonale activitatea glucostatului hepatic.

În prezent, pe baza faptului că secționarea nervilor ficatului nu influențează în mod semnificativ eficiența mecanismului glucostatic, se consideră că în condiții normale aceștia joacă un rol de mai mică importanță în reglarea glicemiei.

*

* *

Rezumînd cele spuse, constatăm că în metabolismul glucidic ficatul îndeplinește următoarele funcții specifice: (1) stocarea glicogenului, (2) transformarea galactozei și fructozei în glucoză, (3) transformarea glicogenului în glucoză, (4) neoglucogeneza. Rezultatul acestor funcții: menținerea unui nivel constant al zahărului din sînge în condițiile variabile care influențează activitatea organismului.

---

[1] Regiune a sistemului nervos central, care face legătura între măduva spinării și restul creierului.

Scanned with OKEN Scanner

FICATUL ȘI METABOLISMUL LIPIDELOR

Lipidele sau grăsimile îndeplinesc multiple roluri în organism. În primul rînd, ele servesc ca rezervă de energie sub forma așa numitei *grăsimi de depozit* care se depune în țesutul celular de sub piele, între foițele care învelesc intestinul etc., și care la omul normal reprezintă pînă la 18% din greutatea corpului, constituind cea mai importantă sursă de energie, în special în stările de inaniție. În al doilea rînd, sub formă de *grăsime structurală* sau *de constituție*, toate celulele organelor conțin în structura lor (în membrana celulară, în diverși constituenți celulari) o cantitate mică de grăsime, cu o compoziție complet independentă de grăsimea alimentară, specifică fiecărui organism și probabil chiar fiecărui organ. Această grăsime de constituție este păstrată chiar în stările de inaniție, celulele neputînd-o pune în libertate decît dacă se dezintegrează. Ea este deci o grăsime stabilă, în contrast cu grăsimea de depozit care este labilă și poate fi ușor utilizată de către țesuturi. În al treilea rînd, un grup de lipide cu o structură complexă servește la sinteza unor hormoni importanți, cum sînt cei secretați de ovar, testicul, glanda suprarenală. Lipidele intervin de asemenea în activitatea sistemului nervos, în transportul unor vitamine etc.

Scanned with OKEN Scanner

Arderea, descompunerea grăsimilor în corp, se deosebește de metabolismul hidrocarbonatelor și de cel al proteinelor prin faptul că se face într-un *tempo mult mai lent*, motiv pentru care a fost comparată cu „arderea înfundată și lentă a unui fitil". Ficatul joacă un rol central în metabolismul lipidelor, el fiind locul principal de sinteză și de degradare a grăsimilor. În mod normal, 3—5% din greutatea ficatului revine grăsimii; în stări patologice, grăsimile pot ajunge pînă la aproape 50% din greutatea sa.

Ficatul este organul principal al sintezei și degradării acizilor grași, al sintezei și al eliminării colesterolului din sînge, al transformării glucidelor și proteinelor în grăsimi, al combinării lipidelor cu proteinele în *complexe lipoproteice*, una din formele sub care se transportă grăsimile în sînge etc. Asupra unora dintre aceste funcții ale ficatului ne vom opri mai pe larg.

DEGRADAREA ACIZILOR GRAȘI

Grăsimile neutre din alimentație se descompun în tubul digestiv, sub influența enzimelor ce se găsesc aici, în cei doi constituenți, *glicerină* și *acizi grași*, formă sub care se și absorb prin peretele intestinului. În mucoasa acestuia, grăsimile neutre se reconstituie și dau naștere unor mici globule, numite *chilomicroni*, care pătrund în vasele limfatice intestinale de unde trec apoi în circulația generală, determinînd o creștere temporară a lipemiei, adică a cantității totale de lipide din sînge (în mod normal 7 g ‰).

Cele două componente ale grăsimilor neutre, glicerina și acizii grași, suferă în organism transformări

care merg pe căi diferite. Glicerina, reprezentînd numai 11% din greutatea totală a grăsimilor neutre, urmează soarta glucidelor. Fiind un alcool cu trei atomi de carbon, ea se transformă ușor în glucoză (din două molecule de glicerină rezultă o moleculă de glucoză), iar aceasta — la rîndul ei — în glicogen. Toate reacțiile de sinteză amintite au loc *în ficat*.

Transformările suferite de acizii grași în organism sînt, însă, mult mai complexe și, deși unele date erau cunoscute mai de mult, descifrarea mai completă a acestei probleme a fost realizată de abia în ultimul deceniu printr-o serie de lucrări remarcabile, în special cele ale biochimistului german F. Lynen distins cu premiul Nobel, în 1964.

În esență, degradarea acizilor grași se face printr-un mecanism, în două etape: 1) oxidarea acizilor grași, din care rezultă o serie de compuși cu structură chimică specială, numiți *corpi cetonici* și 2) descompunerea acestor corpi cetonici, proces care poartă numele de *cetoliză*.

Majoritatea acizilor grași conținuți în grăsimile neutre (de exemplu, acizii palmitic, stearic și oleic) conțin 16 sau 18 atomi de carbon. Oxidarea, arderea lor, se face în mod treptat, în etape, de fiecare dată desfăcîndu-se din lanțul lung de atomi de carbon cîte un „fragment“ cu doi atomi de carbon în compoziție, ca și cum dintr-un lanț lung constituit din multe inele s-ar rupe treptat cîte o bucățică formată din două inele. Deoarece de fiecare dată oxidarea se face la al doilea carbon de lîngă gruparea acidă (—COOH) a acidului gras, carbon așezat în poziția *beta*[1] față de această gru-

[1] Pentru a desemna poziția ocupată de atomii de carbon de lîngă funcția acidă (—COOH), se utilizează primele litere ale alfabetului grec (alfa, beta etc.).

Scanned with OKEN Scanner

pare, procesul a primit numele de *beta-oxidare*. Iată cum poate fi reprezentat schematic acest proces, de exemplu în cazul acidului palmitic (cu 16 atomi de C):

$$CH_3 - (CH_2)_{12} - \underset{\text{beta}}{CH_2} \vdots \underset{\text{alfa}}{CH_2} - COOH + O_2$$

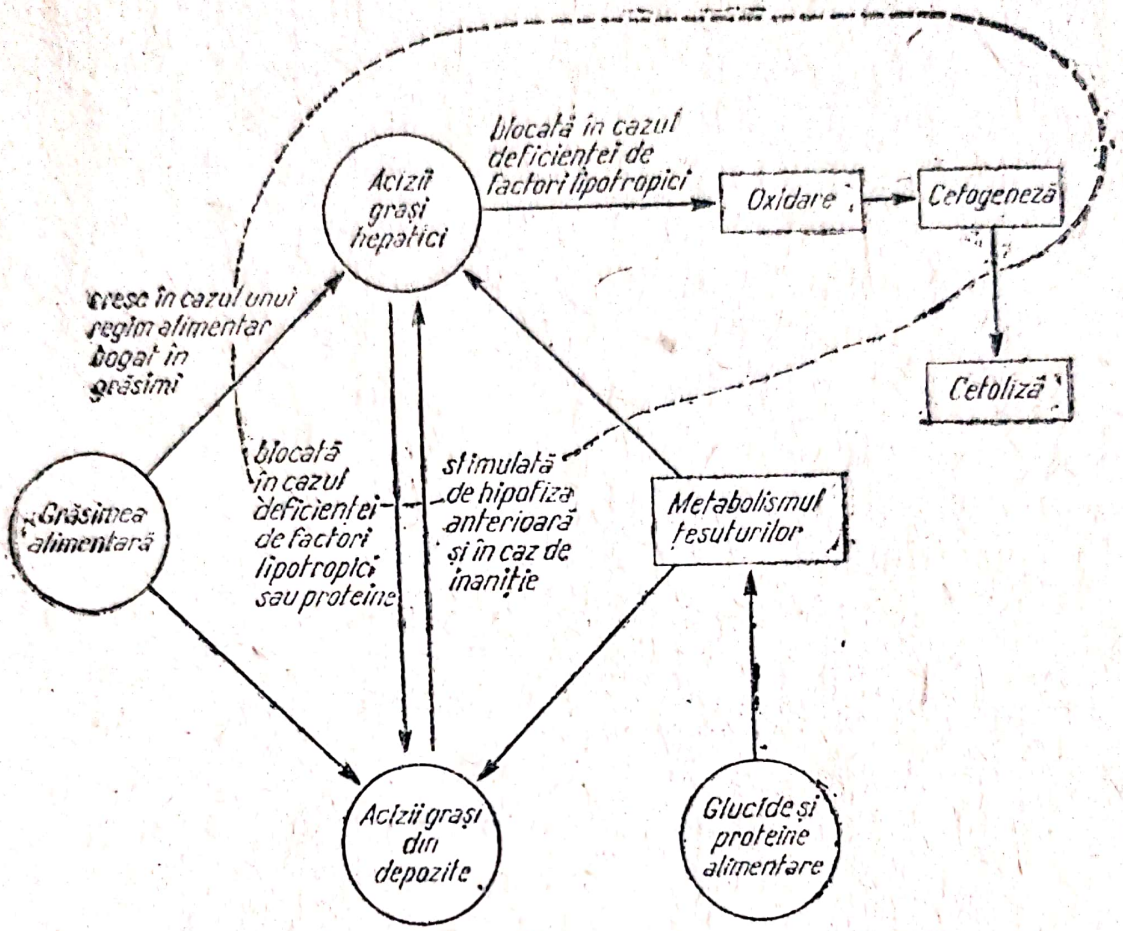
$$CH_3 - (CH_2)_{12} - COOH + \underset{\text{(acid acetic)}}{CH_3 - COOH}$$

Linia punctată indică locul unde are loc oxidarea. Se vede cum, după fiecare etapă a oxidării, rămîne un acid gras al cărui lanț este mai scurt cu doi atomi de carbon și un acid cu doi atomi de carbon, *acidul acetic*.

În realitate, procesul este mai complicat pentru că înainte de a fi oxidat, acidul gras trece într-un derivat bogat în energie, prin combinare cu o substanță existentă în celulele hepatice, denumită *coenzima A* (CoA). De aceea, în urma oxidărilor repetate ale moleculei de acid gras, nu se obține acid acetic ca atare, ci combinații ale acestuia cu coenzima A, sub formă de *acetil — CoA*, substanță foarte activă din punct de vedere chimic, care reacționează ușor. Cantitatea de acetil — CoA formată variază în raport cu lungimea lanțului moleculei de acid gras. Astfel din acidul palmitic (al cărui lanț are, după cum am văzut, 16 atomi de carbon) rezultă 8 unități de acetil — CoA.

În continuare, acetil — CoA suferă o serie de transformări la nivelul ficatului. O parte din moleculele de acetil — CoA sînt complet degradate prin oxidare de către celulele hepatice pînă la stadiul de bioxid de carbon și apă; cu această ocazie, coenzima A este pusă în libertate și reutilizată de ficat pentru degradarea unor noi molecule de acid gras.

Scanned with OKEN Scanner



Rolul ficatului în metabolismul grăsimilor
Aria circumscrisă de linia punctată include procesele care au loc în ficat

O altă parte a unităților de acetil — CoA însă, în loc de a fi oxidată, reacționează două cîte două pentru a da naștere unor compuși denumiți *corpi cetonici*, deoarece conțin în molecula lor funcția chimică de cetonă (CO). Corpii cetonici sînt trimiși la țesuturi spre a fi degradați prin oxidare în bioxid de carbon și apă (proces denumit, așa cum am mai arătat, *cetoliză*) din cauză că ficatul, deși este singurul organ care produce corpi cetonici într-o cantitate semnificativă, este în același timp și singurul organ — în afară de creier — care nu poate utiliza și transforma acești compuși.

Scanned with OKEN Scanner

Arderea completă a acetil — CoA în ficat se poate face numai în prezența unor compuși care iau naștere în cursul degradării glucidelor; de aceea, grăsimile nu pot fi descompuse în ficat decît paralel cu oxidarea simultană a hidrocarbonatelor. Fenomenul a fost exprimat plastic prin fraza: „Grăsimile sînt arse la flacăra glucidelor". Orice cauză care împiedică sau reduce oxidarea glucidelor în ficat va reduce în același timp și oxidarea completă a acetil — CoA, fără însă să reducă concomitent și intensitatea formării acesteia.

În consecință, în ficat se acumulează cantități mari de acetil — CoA care combinîndu-se cu ea însăși dă naștere, așa cum am văzut, corpilor cetonici. Dar țesuturile nu pot metaboliza corpi cetonici în mod nelimitat și atunci aceștia, furnizați în exces de către ficat, se acumulează în sînge și provoacă o stare patologică a organismului, cunoscută sub numele de *cetoză*, caracterizată prin slăbiciune, dureri de cap, greață, vărsături etc.

În condiții clinice sau experimentale, cetoza poate apărea în următoarele împrejurări:

1. Cînd ficatul este sărac în glicogen și bogat în grăsimi, de exemplu într-un regim alimentar conținînd multe grăsimi și puține hidrocarbonate, sau în cursul inaniției (cînd rezervele de glicogen ale ficatului sînt epuizate și se mobilizează grăsimile din depozite). În aceste condiții, grăsimile devin substratul principal asupra căruia acționează celula hepatică, ajungîndu-se la formarea în exces de corpi cetonici ce se acumulează în sînge din cauza imposibilității de a fi utilizați în totalitate de către țesuturi. Este interesant faptul că diversele popoare variază foarte mult în ceea ce privește susceptibilitatea lor față de cetoză. Astfel eschimoșii pot tolera diete foarte bogate în grăsimi, care ar pro-

Scanned with OKEN Scanner

voca o cetoză importantă la europeni. S-ar părea că organismul poate fi antrenat treptat să utilizeze regimuri alimentare foarte bogate în grăsimi.

2. Injectarea unor extracte ale hipofizei anterioare poate provoca cetoză la animalele normale. Aceste extracte „mobilizează" grăsimile de depozit, care trec în curentul sanguin pentru a ajunge la ficat. În același timp se produce o scădere a metabolismului glucidic. La nivelul ficatului „asaltat" de grăsimi se intensifică metabolismul acestora și — în lipsa unei intensificări concomitente a degradării glucozei — se acumulează corpii cetonici.

3. La bolnavii cu diabet zaharat, din cauza secreției insuficiente de insulină de către pancreas, metabolismul glucidic este viciat și — în consecință — apare o stare de cetoză. Injectarea de insulină are un efect salutar în aceste cazuri: ea favorizează depunerea grăsimilor în depozite, diminuează afluxul de grăsimi la ficat și — în același timp — intensifică metabolizarea glucozei, precum și depunerea de glicogen în ficat. În felul acesta, insulina — deși nu influențează utilizarea corpilor cetonici de către țesuturi — suprimă cetoza care însoțește diabetul zaharat.

CUM NE ÎNGRĂȘĂM?

Grăsimile din organism pot proveni din grăsimile conținute în alimentație, lucru ușor de dovedit. Dacă se administrează unui animal foarte slăbit în urma unei inanități prelungite un regim alimentar compus din foarte puțină sare și multă grăsime, cantitatea de grăsime găsită în țesuturile acestui animal după un anumit număr de zile este mult superioară rezervelor de

Scanned with OKEN Scanner

grăsime pe care organismul le-ar fi putut poseda, chiar dacă admitem că proteinele ingerate au fost transformate în grăsimi.

Dar grăsimile neutre ale organismului pot proveni și din transformarea glucidelor alimentare, fapt demonstrat încă în urmă cu peste o sută de ani prin următoarea experiență: dacă un animal este pus la îngrășat cu un regim alimentar bogat în glucide și conținînd cantități cunoscute de lipide și de proteine, iar după un anumit timp este sacrificat, se constată că greutatea grăsimii cîștigate este superioară celei care ar fi putut lua naștere din proteinele și lipidele conținute în rația alimentară.

De altfel, este un fapt bine cunoscut că păsările și alte animale se îngrașă prin regimuri alimentare bogate în hidrați de carbon și nu în grăsimi. Gîștele, de exemplu, se „îndoapă" cu porumb și se îngrașă. În mod similar, făinoasele, dulciurile, cartofii sînt alimente acuzate — pe drept — că „îngrașă", deși conținutul în grăsimi al cartofilor, de exemplu, este aproape nul (cartofii conțin aproximativ 78% apă, 19% hidrocarbonate, 2% proteine și 0,1% grăsimi).

Pentru ca organismul să sintetizeze grăsimi neutre, el are nevoie de glicerină și acizi grași. Amîndoi acești compuși pot fi sintetizați, dar numai de către ficat, plecînd de la o serie de produși intermediari care apar în cursul degradării glucidelor.

Astfel în cursul metabolizării glucozei apare la un moment dat ca produs intermediar acidul acetic. Acesta, combinîndu-se cu coenzima A, am văzut că dă derivatul acetil — CoA care se poate recombina cu el însuși pentru a da naștere unui acid cu patru atomi de carbon. La rîndul lui, acidul nou format se unește cu o nouă moleculă de acetil — CoA și continuînd tot așa

Scanned with OKEN Scanner

printr-un proces invers celui care are loc cu ocazia degradării acizilor grași se ajunge la sintetizarea unui acid gras cu 16 sau 18 atomi de carbon. Acest proces de sinteză este favorizat de insulină și inhibat de către hormonii secretați de hipofiza anterioară.

În ceea ce privește obținerea glicerinei procesul este mai simplu, căci chiar în primele etape ale degradării glucozei apar compuși cu trei atomi de carbon din care ficatul poate sintetiza relativ ușor glicerina. Glicerina astfel formată reacționează cu acizii grași sintetizați și dă naștere grăsimii neutre utilizată în continuare în raport cu necesitățile organismului.

Dacă ingestia de glucide depășește nevoile energetice ale organismului, precum și capacitatea acestuia de a înmagazina zaharurile sub forma de glicogen, excesul de hidrați de carbon este stocat sub formă de grăsimi de depozit, care în cantități prea mari duc la apariția obezității. De aceea, este evident că cine vrea să slăbească trebuie să-și limiteze atît aportul de grăsimi, cît și cel de glucide.

FICATUL ȘI COLESTEROLUL

Un loc aparte în grupul lipidelor ocupă *colesterolul*, substanță grasă din grupul sterolilor, avînd o structură complexă, formată din mai multe inele de atomi de carbon. Considerat mult timp ca un simplu produs de dezasimilație, provenind în special din centrii nervoși (aceștia conțin, într-adevăr, o proporție mare de colesterol, mergînd pînă la 30 g‰), colesterolului i se atribuie azi un rol fiziologic de primă importanță datorită acțiunilor sale și produșilor cărora le dă naștere. Ceea ce mărește interesul pentru studiul colesterolului este

Scanned with OKEN Scanner

faptul că se înrudește structural cu o serie de substanțe avînd o influență deosebită asupra activității organismului (hormonii sexuali și corticosuprarenali, acizii biliari, vitamina D etc.), constituind un precursor sau un produs intermediar pentru sinteza acestor substanțe.

Colesterolul este cel mai abundent sterol al organismului. El provine din alimentele de origine animală (ouă, smîntînă, unt, ficat, rinichi, creier), dar poate fi sintetizat în organism de către un mare număr de organe. Totuși, deși poate fi produs de rinichi și de glanda suprarenală ca și de alte organe, sediul principal al sintezei colesterolului este ficatul. Experiențe făcute pe felii de țesut hepatic au arătat că acesta sintetizează colesterolul cu o intensitate atît de mare, încît poate asigura întreaga cantitate necesitată de organism.

Ficatul sintetizează colesterolul plecînd de la acetil-coenzima A, printr-o serie de reacții extrem de complicate care au putut fi descifrate cu ajutorul izotopilor radioactivi. În același timp, ficatul este și sediul celei mai importante căi de degradare a colesterolului: formarea acizilor biliari[1].

Intensitatea sintezei de colesterol de către ficat este reglată în mare parte de însăși cantitatea de colesterol ingerată o dată cu alimentele. Astfel hrana bogată în colesterol tinde să diminueze sinteza hepatică, în timp ce aportul predominant de glucide sau proteine tinde să o favorizeze. Acesta ar putea fi unul din motivele pentru care un regim alimentar sărac în colesterol nu aduce după sine și scăderea corespunzătoare a colesterolului din sînge.

---

[1] Pentru contribuția adusă la cunoașterea metabolismului colesterolului, savantul american K. Bloch a fost distins cu premiul Nobel, în 1964.

Scanned with OKEN Scanner

Colesterolul circulă în sînge atît sub o formă liberă, cît și combinat cu un acid gras, sub formă de colesterol esterificat. Deoarece esterificarea colesterolului este un proces care are loc aproape exclusiv în ficat, dozarea colesterolului sanguin, și în special a fracțiunii esterificate (în mod normal, în sînge se găsesc 1—3 g colesterol total la ‰), ne dă indicații asupra capacității funcționale a celulelor hepatice. Scăderea *colesterolemiei*, adică a cantității de colesterol din sînge, în condițiile unui aport alimentar suficient denotă o insuficiență funcțională hepatică.

FICATUL GRAS

Ficatul fiind locul principal de oxidare a acizilor grași, atunci cînd necesitățile organismului o cer, grăsimea de depozit este transportată la ficat unde este degradată. Grăsimea neutră de depozit este mobilizată printr-un mecanism încă incomplet elucidat, dar care poate fi stimulat de hipofiză.

Mobilizarea rapidă a grăsimilor și transportarea unei cantități prea mari de grăsimi la ficat pot duce la depunerea rapidă de grăsimi și la apariția *ficatului gras*, stare patologică caracterizată prin infiltrarea — de intensitate variabilă — a celulelor hepatice cu picături de grăsime de diverse mărimi.

În afară de stările de inaniție sau de secreție insuficientă de insulină, care — așa cum am văzut — duc la alterarea metabolismului lipidic cu depunerea concomitentă de grăsimi în ficat, acesta mai poate deveni „gras" în urma unor intoxicații (de exemplu, cu tetraclorură de carbon sau cu fosfor) sau — cel mai frecvent — în urma ingerării unor cantități mari de gră-

Scanned with OKEN Scanner

simi, mai ales dacă regimul alimentar este concomitent deficitar în așa-numiții *factori lipotropici*.

Într-adevăr, dacă se administrează unui animal un regim alimentar bogat în grăsimi neutre, ficatul animalului ajunge în scurt timp „gras". În asemenea condiții, grăsimea devine principala sursă de energie pentru organism și, în consecință, la ficat sosesc cantități din ce în ce mai mari de grăsimi spre a fi degradate complet sau parțial. Dar viteza degradării grăsimilor de către ficat nu poate depăși o anumită limită, așa că excesul de grăsimi se acumulează, dînd naștere ficatului gras. Totuși, chiar și în aceste împrejurări, conținutul în grăsimi al ficatului poate fi redus în mod substanțial dacă se administrează substanțe capabile să scadă cantitatea de grăsimi hepatice denumite *lipotropine* sau factori lipotropici. Mecanismul prin care acționează aceste substanțe (dintre ele fac parte *colina*, *metionina*, *betaina*, *lecitina* etc.) este complex; în esență el se bazează pe proprietatea de a pune în libertate gruparea *metil* ($—CH_3$) care ajută transformarea grăsimilor hepatice în combinații fosforate, *fosfolipide*, mai ușor transferabile din ficat în sînge.

Ficatul gras își îndeplinește funcțiile sale în mod insuficient, căci activitatea celulelor hepatice încărcate cu grăsimi este mult deprimată. În plus, celulele umflate datorită acumulării de grăsime comprimă capilarele sanguine, diminuînd astfel aportul sanguin și — implicit — al oxigenului atît de necesar vieții tuturor țesuturilor. Dacă infiltrația grasă a ficatului este masivă și se menține timp mai îndelungat, în cele din urmă se ajunge la moartea multor celule hepatice și la înlocuirea lor cu țesut conjunctiv fibros, ca într-o cicatrice. Se produce astfel încărcarea ficatului cu țesut fibros care se insinuează printre celulele hepatice,

Scanned with OKEN Scanner

stare patologică cunoscută sub numele de *ciroză hepatică.*

Un fenomen similar are loc în cazul așa-numitei *ciroze alcoolice*, întîlnită la persoanele care consumă cantități mari de alcool. Ingestia excesivă de alcool duce la pierderea poftei de mîncare și la scăderea ingestiei de alimente și — implicit — de factori lipotropici. În același timp, datorită aportului alimentar insuficient, organismul este obligat să-și consume rezervele energetice reprezentate de grăsimile de depozit și astfel se ajunge la supraîncărcarea grasă a ficatului. Așa se explică, de ce influența nocivă a alcoolului asupra ficatului este mult mai puțin manifestă la persoanele care paralel cu ingestia de alcool au grijă să-și asigure o alimentație rațională și echilibrată, conținînd cantități suficiente de glucide și proteine.

Scanned with OKEN Scanner

FICATUL ȘI METABOLISMUL PROTEINELOR

Proteinele reprezintă un grup impresionant de compuși cu greutate moleculară mare, pe care sistemele biologice le pot sintetiza cu ușurință, plecînd de la aminoacizi. Ele constituie suportul material al celor mai caracteristice manifestări ale vieții și de aceea în organismul viu au loc în mod continuu degradarea și sinteza concomitentă a acestor substanțe, existînd o legătură intimă între metabolismul proteinelor și celelalte sisteme metabolice (hidrați de carbon, grăsimi etc.).

În general, fiecare celulă a corpului are proprietatea de a-și clădi propriile sale proteine, utilizînd aminoacizii pe care-i are la dispoziție în momentul respectiv, și — în același timp — de a-și distruge propriile proteine în cursul activității. Ficatul joacă, însă, și în metabolismul proteic un rol dintre cele mai importante, atît în ceea ce privește sinteza de proteine, cît și degradarea produșilor ultimi rezultați din metabolismul acestora.

Substanțele proteice introduse în tubul digestiv suferă aici modificări profunde care le fac absorbabile; traversînd peretele intestinului, ele pătrund în vasele sanguine din care ia naștere vena portă și — înainte de a se vărsa în circulația generală — străbat ficatul.

Scanned with OKEN Scanner

Le va lăsa el oare să treacă fără nici o modificare sau dimpotrivă, le va impune anumite transformări, așa cum o face, de exemplu, în cazul glucidelor? Această întrebare și-a pus-o încă Claude Bernard și răspunsul a fost afirmativ. Injectînd *albumină de ou* (albuș) într-o venă periferică a unui iepure, Claude Bernard a regăsit albumina în urina animalului; refăcînd experiența, însă de data asta introducînd substanța în vena portă, în urină nu a mai apărut albumină. Concluzia: trecerea prin țesutul hepatic este suficientă pentru a realiza o modificare a substanței albuminoase, necesară asimilării ei.

De la această experiență, făcută în urmă cu peste 100 de ani, s-a acumulat un material faptic uriaș care a pus în evidență rolul complex al ficatului în metabolismul proteinelor.

AMINOACIZII – „CĂRĂMIZI" PREȚIOASE

Utilizarea proteinelor de către organism urmează o cale extrem de complexă. Într-un prim stadiu, efectuat în tractul gastrointestinal, enzimele secretate de glandele digestive desfac moleculele mari ale substanțelor proteice din alimente în părțile lor constitutive, *aminoacizi*, sau în lanțuri relativ simple de aminoacizi, *peptide*.

Din intestin, produșii de digestie ai proteinelor sînt absorbiți în curentul sanguin portal și în limfă care se varsă apoi — la rîndul ei — în circulația sanguină generală. Adăugarea acestor peptide și aminoacizi — substanțe care conțin azot — la plasma sanguină tinde desigur să mărească nivelul azotului din plasmă. Încă mai de mult s-a constatat însă, că creșterea este mai mare în sîngele din vena portă decît în cel din circu-

Scanned with OKEN Scanner

lația generală, ceea ce a dus la concluzia că ficatul îndepărtează aminoacizii și peptidele simple din sîngele care-l străbate.

Așadar, tractul gastrointestinal trimite o mare cantitate de aminoacizi în sîngele portal în timpul digestiei alimentelor de natură proteică. Dar intestinul nu este singura sursă a acestor compuși. Astfel s-a arătat că se face un schimb reciproc continuu de aminoacizi între plasmă și constituenții de natură proteică ai unor organe, ca ficatul, rinichiul, splina și mușchii. În timpul postului sau inaniției, proteinele tisulare cedează sîngelui o cantitate mai mare de aminoacizi decît cea extrasă din sînge și astfel anumite organe, în primul rînd ficatul și mușchii, devin surse ale azotului sanguin[1]. Acest lucru contribuie în mare măsură la pierderea în greutate din timpul inaniției și explică de ce anumite organe pierd mai mult în greutate decît altele.

Deoarece toate proteinele utilizate în organism sînt total sau aproape total desfăcute în aminoacizi în cursul digestiei, organismul ar trebui să fie capabil să substituie necesitățile sale alimentare în proteine cu o cantitate echivalentă dintr-un amestec adecvat de aminoacizi. Și într-adevăr, rezultatele experimentale au confirmat această ipoteză. Astfel s-a aplicat unor cîini un regim alimentar compus dintr-o anumită cantitate de hidrați de carbon și grăsimi, împreună cu proteine supuse în prealabil unui proces de digestie care le-a redus în aminoacizii componenți. Pe baza acestei alimentații, animalele au fost capabile să sintetizeze proteinele necesare. De fapt, animalele pot trăi foarte bine

---

[1] Azotul din sînge se prezintă sub două forme: a) *azotul proteic*, care intră în constituția proteinelor sanguine și b) *azotul neproteic*, care intră în compoziția unor substanțe azotate neproteice, cea mai importantă dintre acestea fiind ureea.

Scanned with OKEN Scanner

cu o hrană similară, fără adaosul de grăsimi sau hidrocarbonate; mai mult încă, nici nu este nevoie ca amestecul de aminoacizi să fie administrat pe calea digestivă, ci el poate fi injectat intravenos. De aceea, administrarea intravenoasă de aminoacizi este utilă în tratamentul bolnavilor incapabili să primească sau să rețină proteinele introduse pe gură și face posibilă alimentarea bolnavilor care altfel ar prezenta o lipsă de proteine. Aminoacizii constituie deci niște „cărămizi" prețioase cu ajutorul cărora organismul își construiește propriile sale proteine, „edificiile" chimice cu structura cea mai complexă.

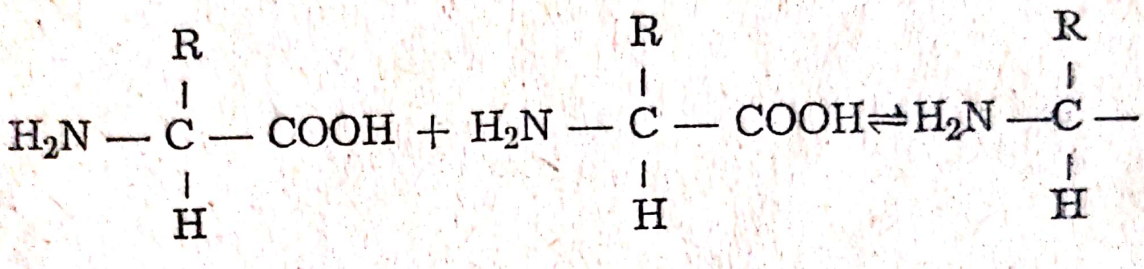
Transformările suferite de aminoacizii absorbiți de ficat sînt extrem de variate. Privind schematic, se constată că cea mai mare parte a aminoacizilor intră în ficat într-una din următoarele reacții metabolice: 1) sinteza de proteine; 2) oxidarea pînă la bioxid de carbon, apă și uree; 3) transformarea în hidrați de carbon sau grăsimi; 4) utilizarea în formarea unor derivați ai aminoacizilor cu rol specific în activitatea organismului.

SINTEZA DE PROTEINE

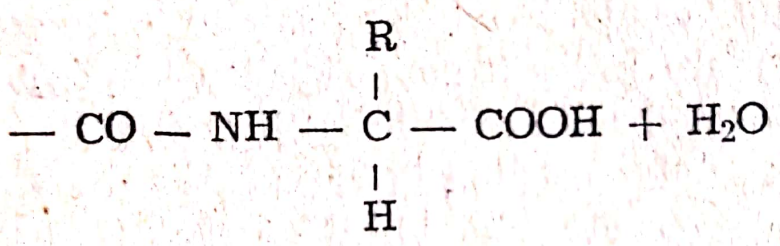
Despre reacțiile chimice răspunzătoare de sinteza proteinelor se cunosc destul de puține lucruri și aceasta din cauză că însăși structura moleculelor proteice nu a fost încă pe deplin clarificată. Totuși, nu există în prezent nici o îndoială că aminoacizii prezenți în sînge și în lichidele intercelulare sînt substanțele din care provin proteinele tisulare, sau că sinteza acestora din urmă este, în ultimă instanță, antiteza reacțiilor prin care proteinele sînt degradate chimic pentru a produce aminoacizii. După cum am mai arătat, conform teoriei

Scanned with OKEN Scanner

— în prezent unanim acceptată — despre structura proteinelor, bazată pe studiile lui Emil Fischer (laureat al premiului Nobel, în 1902), proteinele sînt constituite din aminoacizi uniţi prin *legături peptidice,* în care gruparea aminică ($—NH_2$) a unui acid se unește cu gruparea acidă, carboxilică (—COOH) a altuia, în felul următor:



AMINOACID AMINOACID



PEPTIDĂ APĂ

Prin reacţii de acest tip au putut fi preparate în laborator unele peptide; ele par să fie absolut identice cu corpurile similare care iau naștere în cursul sintezei proteinelor înăuntrul celulelor vii. Diferitele proteine sintetizate de corp diferă evident una de alta; modul în care celulele corpului realizează în mod adecvat tipurile complexe de proteine, precum și capacitatea fiecărei celule de a-și sintetiza proteinele proprii, caracteristice, constituie probleme extrem de pasionante; ele au început să fie descifrate de-abia în ultimii ani.

Sinteza proteinelor nu este o funcţie exclusivă a ficatului; fiecare celulă, fiecare ţesut, are proprietatea de a sintetiza propriile proteine. Ficatul însă are un rol deosebit de important, deoarece, în afară de sinteza proteinelor care intră în structura celulelor hepatice, el

Scanned with OKEN Scanner

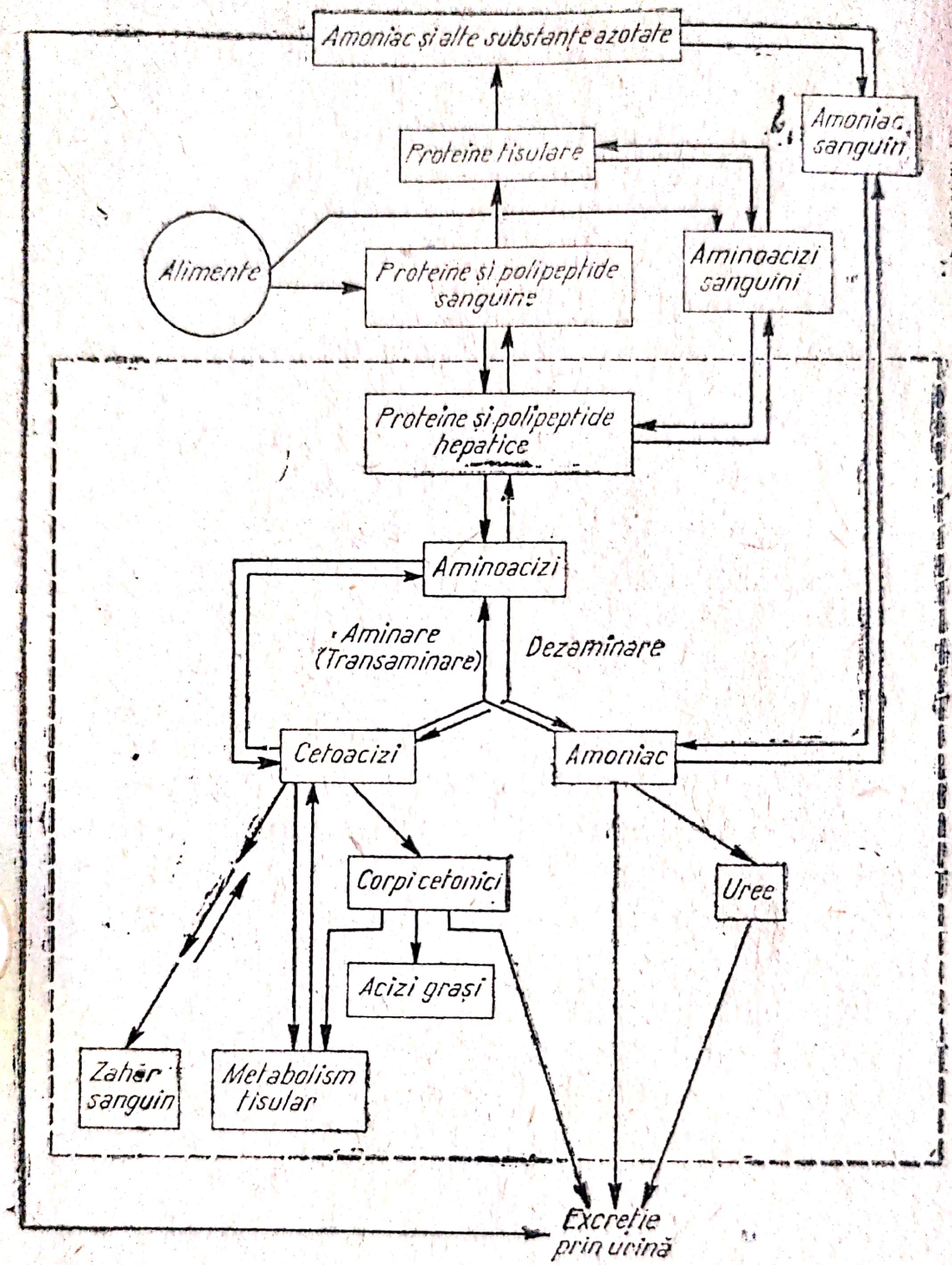
sintetizează o mare parte din proteinele sîngelui, proteine ce îndeplinesc numeroase funcţii în organism.

Studierea aspectului general al sintezei de proteine în organism a fost mult uşurată de utilizarea izotopilor radioactivi. În acest scop s-au marcat, s-au etichetat moleculele de aminoacizi sau porţiuni de molecule prin încorporarea în ele a unor cantităţi cunoscute de izotopi: azot greu (N^{15}) şi hidrogen greu (deuteriu). Apoi s-au administrat cantităţi cîntărite de aminoacizi marcaţi unor animale mature; examinarea cadavrelor acestor animale, făcută trei zile mai tîrziu, a arătat că ele reţinuseră fiecare aminoacid sub formă de proteine pînă la aproximativ 1/2 din cantitatea totală administrată. Diferitele părţi ale corpului au reţinut cantităţi diferite: relativ cel mai mult au reţinut proteinele din plasma sanguină, adică tocmai cele sintetizate în cea mai mare parte de către ficat.

Sinteza proteinelor se produce cu viteză extrem de mare. La individul tînăr, viteza depăşeşte pe aceea a descompunerii acestora, disproporţia dintre cele două reacţii opuse producînd creşterea absolută a proteinelor tisulare, fenomen care constituie una din caracteristicile esenţiale ale procesului de creştere.

Proteinele sintetizate din aminoacizi îndeplinesc în organism o mulţime de funcţii. Dintre cele mai importante proteine vom aminti enzimele, cu ajutorul cărora se efectuează schimburile energetice ce stau la temelia tuturor fenomenelor fiziologice şi biologice. Tot astfel, transmiterea caracterelor ereditare este determinată în mare măsură de o clasă aparte a proteinelor, nucleoproteinele. Proteinele formaţiunilor fibroase din ţesutul conjunctiv, oase, piele etc. susţin şi protejează organismul, în timp ce alte proteine menţin structura tipică a fiecărei celule şi a fiecărui ţesut. Proteinele din

Scanned with OKEN Scanner



Rolul ficatului în metabolismul proteinelor
Aria circumscrisă de linia punctată include procesele care au loc în ficat

Scanned with OKEN Scanner

plasma sanguină, asupra cărora vom mai reveni, joacă un rol decisiv în reglarea repartiției apei din corp și în același timp reprezintă o formă sub care se transportă proteinele în tot corpul; unii hormoni circulă de asemenea împreună cu proteinele plasmatice. Toți acești compuși, și mulți alții înrudiți cu ei, trebuie să fie achiziționați de organism prin reacții sintetice care pornesc de la aminoacizi sau de la peptide simple. Începînd cu cantitatea infimă de proteină prezentă în ovulul fecundat, organismul atinge în cele din urmă stadiul adult prin producerea și reținerea proteinelor necesare structurii lui caracteristice.

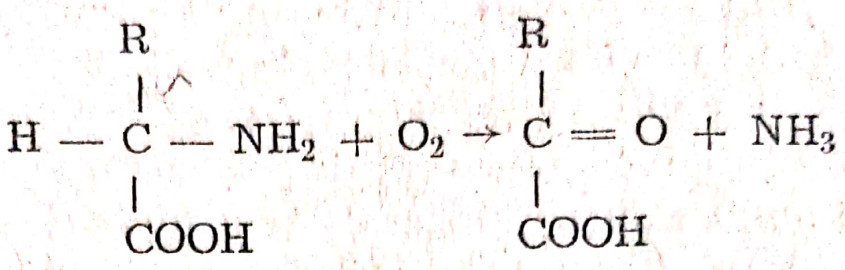
ZAHĂR ȘI GRĂSIME DIN AMINOACIZI

Cînd am vorbit despre rolul ficatului în metabolismul hidraților de carbon, am amintit că ficatul poate fabrica glucoză și glicogen și din surse *neglucidice*, cum ar fi — de exemplu — aminoacizii. Este așa-numitul proces de *neoglucogeneză*. Dar ficatul poate produce din aminoacizi nu numai „dulciuri", ci și grăsimi. Care este explicația? Pentru a răspunde, trebuie să pătrundem din nou în intimitatea celulelor hepatice și să urmărim cu atenție soarta aminoacizilor ajunși în interiorul acestora.

Aminoacizii neutilizați de organism pentru sinteza de proteine suferă o serie de transformări a căror etapă inițială este reprezentată de *dezaminare*. În cursul acestui proces chimic — sub acțiunea unor enzime specifice — aminoacidul pierde gruparea aminică (NH_2). Dezaminarea are loc în prezența oxigenului și de aceea gruparea aminică pierdută este înlocuită de oxigen; re-

Scanned with OKEN Scanner

zultă astfel un *cetoacid*, adică un acid care conține în molecula lui gruparea *cetonică* (C = O). Schematic, reacția decurge în felul următor:



Aminoacid Cetoacid Amoniac

După cum se vede, în urma dezaminării se obține — în afară de cetoacid — încă un compus, *amoniacul*. Acesta, fiind toxic pentru organism, va fi făcut inofensiv tot de către ficat.

Dezaminarea unui aminoacid poate fi cuplată cu *aminarea* simultană a unui cetoacid. Cu alte cuvinte, gruparea aminică sustrasă de la un aminoacid este transferată imediat unui cetoacid existent în celulă. Acest proces chimic, utilizat de organism pentru a sintetiza din surse neproteice o serie de aminoacizi trebuincioși lui poartă numele de *transaminare* și are loc sub influența unor enzime specifice, *transaminazele*, prezente în toate celulele cu activitate metabolică intensă. (Cînd un număr mare din aceste celule sînt lezate, ca, de exemplu, în afecțiuni inflamatorii acute ale ficatului, în infarctul miocardic etc., nivelul anumitor transaminaze din serul sanguin crește foarte mult.)

Să ne reîntoarcem însă la cetoacizi și să ne reamintim că acești compuși se obțin nu numai din metabolismul proteinelor, ci pot apărea și în cursul degradării glucidelor și a grăsimilor. Din punct de vedere chimic, între cetoacizii proveniți din diverse surse nu există nici o diferență și celulele îi pot utiliza la fel

Scanned with OKEN Scanner

de bine, oricare ar fi sursa lor. Pe de altă parte, produșii rezultați din dezaminarea anumitor aminoacizi pot fi scoși din „rezervor" și utilizați din nou fie la sinteza proteinelor, fie la sinteza glucozei sau a grăsimilor neutre. În felul acesta, se reconstituie una sau alta din cele trei substanțe alimentare de bază.

Transformarea proteinelor în hidrați de carbon a fost sugerată pentru prima oară de experiențele lui Claude Bernard. Observațiile lui au fost confirmate de cercetări ulterioare, care au arătat că ori de cîte ori rezervele de hidrați de carbon sînt epuizate la un animal normal, o fracțiune mare din orice proteină sau din orice amestec de aminoacizi administrate acestui animal este transformată în glicogen, glucoză sau derivații acestora. Cercetări mai recente au demonstrat că în condițiile unui aport glucidic insuficient organismul adult poate transforma în glucoză întreaga cantitate de proteine ingerate.

Capacitatea de a efectua *neoglucogeneza* are o importanță extrem de mare atunci cînd aportul alimentar de hidrați de carbon este limitat (de exemplu, în cazul unui regim alimentar predominant carnat sau în caz de inaniție). Un număr de celule din corp, inclusiv cele ale sistemului nervos central, obțin majoritatea energiei lor din oxidarea hidraților de carbon, iar aceste celule n-ar putea supraviețui nici chiar unei scurte perioade de post dacă ficatul nu le-ar aproviziona cu glucoză provenită din proteinele tisulare.

Asemănător cu transformarea în glucide, aminoacizii se pot transforma în grăsimi tot prin intermediul produsului intermediar care este cetoacidul. Este evident că prin transformarea proteinelor în lipide, organismul acumulează o rezervă energetică și conservă cea mai

Scanned with OKEN Scanner

mare parte din energia potențială a oricărui surplus de proteine alimentare care nu este utilizat în sinteza proteinelor tisulare.

UREEA

Am văzut că din dezaminarea acizilor aminați rezultă *amoniac*, substanță cu o pronunțată acțiune toxică asupra organismului. Sediul principal al dezaminării este ficatul[1] și — în consecință — aici se vor acumula cele mai mari cantități de amoniac. Dar tot ficatul este și organul care ferește corpul de acțiunea toxică a amoniacului, prin transformarea acestuia într-un compus lipsit de toxicitate, *ureea*. Aceasta circulă liber în sînge pentru a ajunge la rinichi, unde este eliminată prin urină.

Ureea se formează *exclusiv în ficat*, fapt dovedit de un mare număr de experiențe, dintre care amintim cîteva. Astfel la un animal căruia i s-a extirpat ficatul și i se menține o secreție urinară normală, se observă o scădere continuă și marcată a ureei din sînge, iar — ulterior — și a ureei din urină; în același timp, se constată o acumulare de aminoacizi în lichidele corpului. Dacă însă unui animal i se extirpă rinichii, se constată o creștere importantă a ureei sanguine; dacă în acel moment se extirpă și ficatul, ureea sanguină rămîne la nivelul înalt atins anterior, fără să se mai modifice. Din aceste experiențe rezultă că: 1. ficatul

---

[1] Dezaminarea are loc și la nivelul rinichilor, însă majoritatea grupărilor aminice astfel desprinse sînt eliminate prin urină și numai o mică parte ajunge — sub formă de amoniac — în circulația sanguină generală.

Scanned with OKEN Scanner

este singurul organ care formează uree; 2. ureea, odată formată, nu mai este distrusă în organism și 3. rinichiul este organul prin care ureea formată de către ficat este eliminată din corp.

În esență, formarea ureei în ficat constă din unirea a două molecule de amoniac cu o moleculă de bioxid de carbon, cu eliberarea simultană a unei molecule de apă. Această reacție de sinteză, care necesită un aport de energie dintr-o sursă exterioară (energia este furnizată de reacțiile de degradare desfășurate paralel în celula hepatică), este în realitate mult mai complicată deoarece nu se desfășoară direct, ci prin intermediul unei serii de reacții chimice succesive.

Deci, descompunerea proteinelor din organism s-ar desfășura în felul următor: proteina tisulară poate fi descompusă în aminoacizi sau peptide simple în orice organ al corpului; aminoacizii și peptidele astfel formate difuzează apoi în lichidul intercelular al organului respectiv și ajung în sînge, care le transportă la ficat. Aici are loc dezaminarea, se formează amoniacul și — prin reacțiile amintite — se produce ureea. Aceasta difuzează înapoi în sînge și, după ce trece prin inimă și plămîni, ajunge la rinichi, unde este excretată prin urină.

PROTEINELE PLASMATICE ȘI PROBELE FUNCȚIONALE „HEPATICE"

Un grup important al proteinelor organismului îl constituie proteinele din plasma sîngelui[1], așa-numitele *proteine plasmatice* a căror concentrație variază între

[1] Sîngele este considerat un țesut lichid, circulant, compus dintr-o parte solidă, *globulele*, și o parte fluidă, *plasma*.

Scanned with OKEN Scanner

6,4 — 8,3 g la 100 ml. Proteinele plasmatice cuprind două fracțiuni importante: *albumina* (denumită încă și *serum-albumină* sau *serină*) și *globulinele*. Fracțiunea globulinică se subîmparte, la rîndul ei, în *alfa-*, *beta-* și *gamaglobuline* și *fibrinogen*. Valorile medii normale ale concentrațiilor principalelor proteine plasmatice sînt următoarele (în grame la 100 ml): albumină = 4,8, globuline = 2,3, fibrinogen = 0,3. Determinarea acestor cantități are importanță diagnostică, căci modificarea lor poate reflecta existența unei anumite stări patologice. Pentru separarea și dozarea diverselor fracțiuni ale proteinelor plasmatice, se utilizează astăzi în mod curent *electroforeza*, metodă care se bazează pe migrarea diferită a fracțiunilor proteice într-un cîmp electric de înaltă tensiune.

Proteinele plasmatice îndeplinesc multiple funcțiuni în organism. Astfel albumina, care reprezintă 50—60% din totalul proteinelor plasmatice, joacă un rol important în repartiția apei între sînge și țesuturi, în transportul ionilor[1] și al aminoacizilor, ca sursă de azot pentru unele țesuturi. Globulinele au un rol deosebit în cadrul mecanismelor de apărare, gamaglobulinele fiind identificate cu *anticorpii*, acele substanțe cu care organismul luptă împotriva microbilor. În sfîrșit, fibrinogenul își aduce contribuția esențială în procesul de coagulare a sîngelui.

În prezent se consideră că cea mai mare parte a proteinelor plasmatice sînt sintetizate de ficat. Încă în 1937, s-a arătat că, dacă produsele digestiei sînt deviate

---

[1] Prin ion se înțelege un atom sau o moleculă care a pierdut sau a cîștigat electroni, încărcîndu-se în felul acesta cu electricitate pozitivă sau negativă. În sînge multe substanțe circulă sub formă de ioni.

Scanned with OKEN Scanner

de la ficat prin unirea venei porte cu vena cavă inferioară (așa-numita fistulă Eck; vezi figura de la pag. 92), apare o scădere importantă a proteinelor din plasmă. Dovezi directe au fost obținute cu ajutorul compușilor marcați cu izotopi radioactivi.

Tot cu ajutorul izotopilor radioactivi s-a putut demonstra că la om ficatul fabrică zilnic 10,5 grame de albumină, producție care în anumite condiții (de exemplu, după hemoragii) poate crește. Paralel cu această sinteză, în fiecare zi se dezintegrează în ficat o cantitate echivalentă de albumină.

Dar ficatul nu are numai rolul de a sintetiza proteinele plasmatice, ci el exercită de asemenea un control asupra valorii biologice a acestora, oprind pe cele uzate și reînnoindu-le prin noi sinteze cu acizi aminați proaspeți. Ficatul realizează astfel un echilibru dinamic între proteinele circulante și cele de rezervă sau cele nou intrate din tubul digestiv. În leziunile hepatice grave apar în sînge albumine plasmatice anormal construite, cu proporții schimbate între diferiții acizi aminați componenți. Aceste fapte demonstrează complexitatea funcției proteinoformatoare a ficatului.

În ceea ce privește globulinele plasmatice, în special fracțiunea gamaglobulinică, ele pot fi sintetizate în variate zone ale corpului, în sistemul *reticulo-endotelial*[1], în celulele plasmatice, în ganglionii limfatici etc. Legătura dintre gamaglobuline și anticorpi face ca acestea să reprezinte un element important al rezistenței organismului la infecții. De aceea, gamaglobulinele cresc

---

[1] Sistemul reticulo-endotelial este un țesut cu caractere particulare, care intră în structura multor organe, avînd în special rol de apărare.

în cursul reacțiilor imunologice[1] ale organismului; ele cresc, de asemenea, în cursul inflamațiilor acute sau cronice ale ficatului, fenomen explicabil prin activitatea crescută a sistemului reticulo-endotelial hepatic în cursul acestor inflamații.

Deoarece în cursul anumitor afecțiuni infecțioase sau inflamatorii ale ficatului (hepatita acută, hepatita cronică, ciroza hepatică etc.), datorită alterării celulelor hepatice se produce scăderea albuminelor plasmatice, însoțită de creșterea concomitentă a globulinelor, în special a fracțiunii gama, s-au putut pune în evidență în cursul acestor boli abateri de la normal, atît cantitative, cît și calitative, ale proteinelor plasmatice. S-au imaginat, în acest sens, o serie de *teste de disproteinemie* (de evidențiere a perturbațiilor proteinelor sanguine), numite încă pe scară largă, deși incorect, „probe hepatice". Aceste teste, care se bazează pe proprietatea proteinelor plasmatice de a precipita, de a forma flocoane în prezența anumitor substanțe chimice, sînt cunoscute fie sub numele reactivului chimic utilizat, fie sub numele autorului care le-a descris. Dintre cele mai des utilizate în clinică, menționăm: reacția *Takata-Ara* (bazată pe acțiunea protein-precipitantă a sublimatului), reacția cu *timol (MacLagan)*, reacția cu *sulfat de zinc (Kunkel)*, reacția cu *sulfat de cadmiu*. În general, aceste reacții devin pozitive și capătă o semnificație patologică atunci cînd scad albuminele și cresc globulinele, în special gamaglobulinele. Trebuie subliniat faptul că aceste teste, de obicei pozitive în afecțiunile inflamatorii *acute*[2] ale ficatului (de exemplu,

[1] Reacții de apărare a organismului împotriva agenților infecțioși sau toxici.

[2] Prin boală acută se înțelege o boală care evoluează relativ repede, în timp ce boala cronică are o evoluție prelungită.

Scanned with OKEN Scanner

hepatita acută), pot fi pozitive și în alte afecțiuni care nu au nici o legătură cu ficatul, după cum ele pot fi *negative* la mulți bolnavi prezentînd o afecțiune *cronică* hepatică (hepatită cronică sau ciroză). De aceea, este greșit să se considere aceste teste *exclusiv* ca „probe hepatice", iar interpretarea lor trebuie făcută cu multă prudență și numai de către persoane competente.

Scanned with OKEN Scanner

SECREȚIA BILIARĂ

Printre primele activități recunoscute — în ordine istorică — ale ficatului a fost aceea de glandă cu rol în digestie. De fapt, produsul cu rol digestiv secretat de această glandă, *bila*, este destul de redus cantitativ (la om: 600—800 ml de bilă în 24 de ore), mai ales dacă-l comparăm cu secreția altor glande digestive. Dar, deși redusă cantitativ, prin funcțiile pe care le îndeplinește, secreția biliară dezvăluie o nouă fațetă importantă a complexului organ care este ficatul.

FORMAREA BILEI

Bila a fost comparată cu un „detergent care curăță ficatul", solubilizînd substanțele grase acumulate în acest organ și spălînd compușii hidrosolubili formați aici.

Singura *secreție externă* a ficatului[1], bila este un lichid cu aspect mucos, de culoare verde-gălbuie, mai dens decît apa. Constituenții principali ai bilei sînt: sărurile biliare, pigmenții biliari, colesterolul și alte

[1] Toate celelalte substanțe produse de ficat sînt vărsate în sînge, fiind deci niște *secreții interne*.

Scanned with OKEN Scanner

lipide, diferite săruri anorganice. Cu excepția sărurilor biliare, care — așa cum vom vedea — au un rol important în digestia și absorbția grăsimilor, ceilalți constituenți ai bilei sînt în realitate produși de excreție și funcțiile lor în tractul digestiv sînt destul de reduse.

Componenta esențială a bilei este reprezentată deci de *sărurile biliare*. Principalele săruri biliare la om sînt sărurile de sodiu a doi acizi organici care se găsesc în bilă: *acidul glicocolic* și *acidul taurocolic*, derivați la rîndul lor din *acidul colic*, un acid cu structură complexă, format de către ficat din colesterol.

Sărurile biliare, *glicocolatul* și *taurocolatul de sodiu*, se formează în ficat. Dovada: după extirparea totală a ficatului nu se găsesc săruri biliare în sînge sau în urină, în contrast cu cantitățile mari găsite atunci cînd scurgerea bilei în intestin este împiedicată. În mod normal, ficatul secretă cam 10—15 g de săruri biliare pe zi. După ce ajung în intestin și contribuie la digestia și absorbția grăsimilor, cea mai mare parte a sărurilor biliare sînt absorbite în porțiunea inferioară a intestinului și se reîntorc — prin vena portă — la ficat (numai 10—15% din sărurile biliare secretate se pierd din corp și trebuie înlocuite prin noi sinteze); această circulație a sărurilor biliare între intestin și ficat este cunoscută sub numele de *circuitul enterohepatic*. Sosirea la ficat a sărurilor biliare aduse de vena portă constituie *stimulentul cel mai puternic* pentru mărirea secreției de bilă de către ficat. Dacă dintr-o cauză oarecare (de exemplu, în cazul unei fistule, unei comunicații, între căile biliare și piele) sărurile biliare sînt sustrase din organism și circuitul enterohepatic nu mai are loc, conținutul acestora în bilă scade rapid la circa o zecime din concentrația lor normală. Paralel cu pierderea continuă de bilă, ficatul mărește progresiv

Scanned with OKEN Scanner

producția de noi săruri biliare, astfel că în răstimp de cîteva zile ritmul de formare depășește de 10—20 de ori pe cel normal.

Un alt component important al bilei este *bilirubina*, principalul pigment biliar[1]. El este un produs de excreție și reprezintă forma de degradare și de eliminare din organism a *hemoglobinei*, pigmentul conținut în hematii, care dă culoarea roșie sîngelui. Faptul că bilirubina provine din hemoglobină a fost demonstrat încă în urmă cu peste o sută de ani prin următoarea experiență: s-a injectat unui cîine în venă apă distilată, producîndu-se în felul acesta distrugerea globulelor roșii și punerea în libertate a pigmentului sanguin; s-a constatat că excreția biliară de bilirubină creștea proporțional cu scăderea hemoglobinei din sînge. Un rezultat similar se obține dacă se injectează animalului toxine capabile să provoace distrugerea globulelor roșii sau dacă se introduce intravenos o soluție de hemoglobină; în toate aceste cazuri se observă creșterea cantității de substanțe colorate din bilă.

În ceea ce privește locul unde are loc transformarea hemoglobinei în bilirubină, încă de pe vremea lui Galien două teorii opuse și-au făcut loc în știința medicală cu aceeași insistență, ambele părînd să se sprijine pe fapte la fel de interesante. Una afirma că ficatul are dubla funcție de a elabora și de a excreta bilirubina; cealaltă susținea că pigmentul biliar se formează în țesuturi și chiar în sînge, ficatul neavînd decît rolul de a-l elimina. Adevărul se află, în realitate, la mijloc: ficatul, care este organul esențial al excreției bilirubinei din organism, nu deține în același timp și monopolul

---

[1] În afară de bilirubină, bila mai conține și un alt pigment: *biliverdina*.

Scanned with OKEN Scanner

fabricării acesteia, deşi în condiţii normale el produce o bună parte a pigmentului biliar.

De fapt, bilirubina se formează în celulele sistemului reticulo-endotelial. Cum aceste celule se găsesc, în afară de ficat, în splină, în măduva osoasă, în ganglionii limfatici etc., este evident că şi în aceste organe are loc formarea de pigment biliar. În mod normal, în sîngele circulant există urme de bilirubină; dar sîngele care părăseşte splina şi măduva osoasă conţine concentraţii semnificativ mai mari de bilirubină decît sîngele arterial, ceea ce dovedeşte că bilirubina se formează în aceste organe.

Ficatul *nu* este indispensabil pentru formarea bilirubinei; după extirparea completă a ficatului, bilirubina se acumulează rapid în corp, plasma şi grăsimile se colorează în galben şi apare icterul. Ficatul este, însă, *indispensabil* pentru eliminarea bilirubinei şi celula hepatică trebuie să efectueze o serie de reacţii chimice complexe pentru a putea transfera bilirubina din sînge în bilă.

Între bilirubina din sînge, care nu a trecut încă prin ficat, şi bilirubina din bilă, care a suferit — deci — acţiunea celulei hepatice, există o anumită deosebire chimică, deosebire ce poate fi pusă în evidenţă printr-o reacţie chimică specifică numită — după numele celui care a descris-o — *reacţia van den Bergh*. Deosebirea se exprimă prin faptul că prima dă o reacţie „indirectă", întîrziată, cu reactivul respectiv, spre deosebire de reacţia „directă", imediată, a celei de-a doua.

Multă vreme s-a crezut că diferenţele dintre bilirubina „indirectă" şi cea „directă" ar fi datorite unei deosebiri de combinare a bilirubinei cu proteinele sau acizii biliari. Abia relativ recent s-a stabilit că excreţia bilirubinei de către ficat implică şi o schimbare în

Scanned with OKEN Scanner

structura chimică a acesteia. În esență, excreția bilirubinei de către ficat se face în mod principal prin conjugarea, cuplarea cu un acid — *acidul glicuronic* — și eliminarea pigmentului sub forma de *glicuronat de bilirubină*.

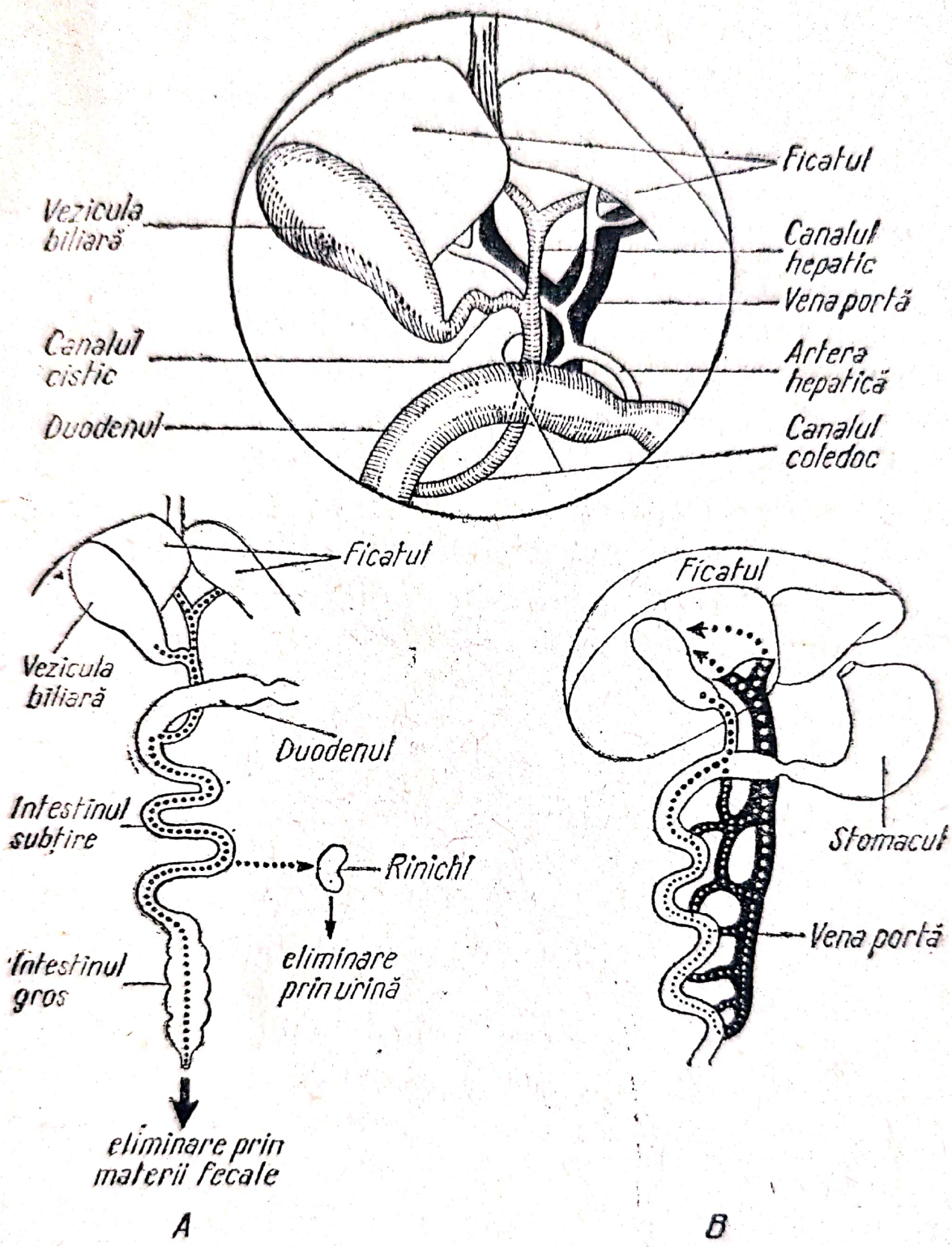
ROLUL BILEI ÎN ORGANISM

Bila este secretată de către ficat în mod continuu, dar ea nu se varsă în tubul digestiv decît intermitent, atunci cînd aici se găsesc alimente care urmează a fi supuse procesului de digestie. În perioadele interdigestive, cînd în prima porțiune a intestinului subțire nu există produse alimentare, bila secretată de ficat se acumulează în *vezicula biliară*, un sac musculo-membranos de formă ovală, plasat ca o derivație pe traiectul căilor biliare ce merg de la ficat la duoden. Vezicula biliară nu este numai un simplu rezervor biliar, ci are și rolul de a concentra bila și de a recupera pentru organism, rezorbind prin pereții ei, apa și sărurile anorganice excretate o dată cu bila de către ficat. În condiții normale, bila din veziculă este de 6—10 ori mai concentrată decît cea secretată de ficat, astfel că materialul destinat a pătrunde în intestin este o soluție concentrată de săruri biliare și pigmenți biliari.

Cînd vezicula se contractă, conținutul său se varsă în duoden[1]. Pigmenții biliari rămîn în intestin, unde suferă o serie de transformări succesive și — în cele din urmă — sînt excretați prin materiile fecale, con-

[1] Bila ajunge în tubul digestiv prin intermediul *canalului coledoc*, care se deschide în *duoden*, prima porțiune a intestinului subțire, printr-un orificiu comun cu canalul ce aduce secreția pancreasului.

Scanned with OKEN Scanner



Căile biliare extrahepatice.
Circulația extrahepatică a pigmenților biliari (*A*) și a sărurilor biliare (circuitul enterohepatic) (*B*)

Scanned with OKEN Scanner

ferind acestora colorația lor caracteristică. O mică parte a pigmenților trec din intestin în sînge și ajung astfel la rinichi pentru a fi eliminați o dată cu urina.

Spre deosebire de pigmenți, sărurile biliare rămîn în intestin atîta timp cît este necesar pentru a-și îndeplini „misiunea" lor digestivă.

Principala acțiune a sărurilor biliare se manifestă în cadrul *digestiei* și *absorbției grăsimilor*. Sărurile biliare intervin în digestia grăsimilor în intestinul subțire în primul rînd prin favorizarea emulsionării acestora, adică a transformării lor în picături foarte fine; în felul acesta se mărește enorm suprafața particulelor grase supuse atacului enzimelor din sucurile intestinale.

Sărurile biliare mai intervin în digestia grăsimilor și prin acțiunea lor activatoare asupra *lipazei* pancreatice, enzimă care scindează grăsimile neutre în glicerină și acizi grași.

Sărurile biliare au de asemenea un rol important în *absorbția grăsimilor* din intestin. Într-adevăr, acizii grași și săpunurile pe care le formează aceștia prin combinare cu ionii alcalini (de calciu) existenți în tubul digestiv nu devin solubili și deci absorbabili decît după ce formează o serie de combinații chimice împreună cu sărurile biliare. În peretele intestinului, sărurile biliare sînt eliberate din aceste combinații și iau calea venei porte pentru a reajunge la ficat, de unde sînt eliminate din nou prin bilă (circuitul enterohepatic) servind, în intestin, la formarea de noi compuși chimici absorbabili. S-a demonstrat că, grație acestui circuit, 5—10 g de săruri biliare fac posibilă absorbția a 50—100 g de acizi grași. Tot în peretele intestinului, după ce se separă de sărurile biliare, acizii grași se recombină cu glicerina pentru a resintetiza grăsimea neutră, care pătrunde în vasele limfatice intestinale,

Scanned with OKEN Scanner

așa-numitele *chilifere*, dîndu-le un aspect lăptos (lactescent).

Demonstrarea rolului bilei în absorbția grăsimilor a fost făcută încă în secolul trecut, prin următoarea experiență: la cîine, după ce se leagă canalul coledoc, se face o *fistulă colecisto*[1]*-intestinală* prin care bila din veziculă ajunge să se verse în intestinul subțire la un metru mai jos de locul unde se deschide canalul pancreatic. Dacă se administrează acum grăsimi animalului, se constată că deși grăsimile sînt digerate, ele nu determină lactescența chiliferelor, adică nu se absorb prin peretele intestinului decît începînd de la nivelul fistulei dintre vezicula biliară și intestin. Pe de altă parte, animalele care au o fistulă biliară la piele, deci al căror intestin este lipsit de bilă, absorb foarte prost grăsimile; în materiile fecale ale acestor animale se regăsesc cel puțin 2/3 din grăsimile ingerate.

Datorită acțiunii lor de favorizare a absorbției grăsimilor, sărurile biliare exercită un rol însemnat și în absorbția *vitaminelor liposolubile* (solubile în grăsimi): A, D, E și K. Lipsa mai îndelungată a bilei din intestin duce la apariția bolii provocată de absența vitaminei respective.

Sărurile biliare sînt de asemeni necesare absorbției fierului și calciului alimentar. În sfîrșit, sărurile biliare prezente în intestin stimulează mișcările, peristaltismul acestuia, favorizînd astfel progresiunea substanțelor alimentare în tubul digestiv și contactul lor mai strîns cu sucurile intestinale.

Bila are, așadar, un rol complex. Cînd dintr-o cauză oarecare lipsește din intestin datorită insuficienței secreției biliare sau a vreunui obstacol în calea scurgerii

---

[1] Vezicula biliară se mai numește și *colecist*.

Scanned with OKEN Scanner

ei, fecalele sînt decolorate, au aspect păstos, grăsos, albicios, iar organismul prezintă semnele unui aport insuficient de grăsimi: slăbire, devitaminizare, rezistență scăzută etc.

ICTERUL

Adeseori prima, uneori chiar singura manifestare vizibilă a unei boli hepatice, *icterul* este un simptom care se caracterizează printr-o colorație gălbuie a pielii, a mucoaselor, a plasmei sanguine; cînd este foarte intens, toate organele pot fi colorate în galben. În toate cazurile, icterul (cunoscut, în termeni populari, sub numele de *gălbenare*) se datorește creșterii, din diverse cauze, a bilirubinei sanguine; ajungînd la un anumit grad de concentrare în plasmă, aceasta difuzează în afara capilarelor, iar pigmentul pătruns în țesuturi le colorează în galben și produce simptomul clinic — icterul.

Ceea ce le va părea unora, poate, curios este faptul că deși multă lume — fără o cultură medicală de specialitate — este tentată să pună semnul egalității între icter și boală de ficat, în realitate lucrurile nu stau chiar așa: icterul nu reflectă decît *în unele cazuri* existența unei afecțiuni a celulelor hepatice.

Ca să explicăm de ce stau așa lucrurile, să ne reamintim pe scurt de etapele parcurse de bilirubină, de cînd se formează și pînă cînd ajunge să se verse în duoden. După ce ia naștere în celulele sistemului reticulo-endotelial din diverse organe (splină, măduva osoasă etc.), bilirubina este transportată pe calea sîngelui spre ficat: aceasta este așa-numita *bilirubină prehepatică*. În cursul trecerii prin celula hepatică, bili-

Scanned with OKEN Scanner

rubina prehepatică suferă o serie de transformări, se unește cu bilirubina produsă de celulele reticulo-endoteliale hepatice și împreună dau naștere *bilirubinei hepatice*, care este vărsată mai departe în capilarele biliare și apoi în căile biliare, ajungînd astfel, o dată cu bila, în intestin; bilirubina trecută prin celula hepatică poartă numele de *posthepatică*.

În mod normal, în sînge se găsește o cantitate foarte mică de bilirubină. Este așa-numita *bilirubinemie fiziologică*, care nu depășește 5—8 mg ‰ și provine din hemoglobina eritrocitelor (globulelor roșii din sînge) uzate și distruse de celulele țesutului reticulo-endotelial. Ea este aproape în totalitate de origine *prehepatică*.

În anumite cazuri patologice, bilirubina poate crește și atunci apare, după cum am văzut, icterul. Mecanismele și factorii care pot determina creșterea bilirubinemiei sînt foarte variați, dar ei pot fi schematizați în cîteva exemple tipice. Bilirubina *prehepatică* crește ori de cîte ori distrugerea globulelor roșii (fenomen cunoscut sub numele de *hemoliză*) se intensifică. Aceasta poate surveni fie din cauza activității crescute a splinei (organ care distruge globulele roșii), fie din cauza fragilității sporite a hematiilor, fie, în sfîrșit, sub acțiunea unor toxine care produc hemoliză etc. Deoarece se datorează unei hemolize crescute, icterul *prehepatic* mai este denumit și *icter hemolitic;* el apare ori de cîte ori capacitatea ficatului de a elimina bilirubina prehepatică formată în exces este depășită.

Un alt mecanism de apariție a icterului se întîlnește în cazurile cînd este lezată însăși celula hepatică (de exemplu, în cursul unei hepatite produse de un agent infecțios sau de o substanță toxică). În aceste cazuri, datorită alterării celulelor hepatice, o parte din bili-

Scanned with OKEN Scanner

rubină (formată sau captată de către ficat), după ce a trecut prin celula hepatică, în loc să fie vărsată în capilarul biliar, este vărsată înapoi în sînge, mărind astfel cantitatea de bilirubină sanguină. Este evident că la bolnavii de hepatită atît bilirubina prehepatică, cît și cea hepatică vor fi crescute în sînge.

În sfîrșit, icterul se mai poate produce și datorită apariției unui obstacol pe căile biliare extrahepatice (de exemplu, un calcul, o tumoră etc.). În acest caz, bilirubina se produce în cantitate normală, trece prin celula hepatică în mod normal și ajunge în bilă, însă din cauza astupării căilor biliare ea nu se mai poate scurge în intestin și — după ce atinge o anumită presiune — pătrunde în sînge, ducînd la apariția icterului.

Diagnosticarea corectă a mecanismului prin care s-a produs icterul are o deosebită importanță pentru aplicarea unui tratament eficace. Diagnosticul poate fi pus uneori pe baza datelor clinice, dar în multe cazuri el nu poate fi stabilit decît printr-un examen de laborator (reacția van den Bergh pe care am mai menționat-o). Acesta ne permite să diferențiem bilirubina prehepatică, prin reacția ei „indirectă", de bilirubina hepatică și posthepatică, care dau o reacție „directă".

În esență, cele trei mecanisme de producere a icterelor se pot reduce la o singură formulă: bilirubinemia crescută din cursul icterelor decurge dintr-un dezechilibru între formarea pigmentului și eliminarea lui, fie că este produs în exces, fie că este eliminat insuficient.

Scanned with OKEN Scanner

FICATUL AJUTĂ ORGANISMUL SĂ SE APERE

În relațiile sale cu mediul înconjurător, organismul este nevoit de multe ori, pentru a desfășura o activitate normală sau pentru a se menține în viață, să se apere împotriva unor agenți nocivi dintre cei mai diferiți. Mediul poate „ataca" organismul cu substanțe toxice, cu microbi, cu traumatisme de tot felul etc. Dar nu numai în mediul exterior există „dușmani" ai organismului, ci chiar în interiorul acestuia iau naștere, în diferite ocazii, de exemplu în timpul procesului de digestie intestinală, produși toxici care ar putea pune în pericol viața. Cum se apără organismul împotriva acestor „dușmani"? Cu arme foarte variate, al căror arsenal principal este localizat, însă, la nivelul ficatului.

DE CE SE OPREȘTE O HEMORAGIE?

Dacă ne tăiem, de exemplu, la un deget, după cîteva minute curgerea sîngelui se oprește. De ce? Pentru că la nivelul tăieturii s-a format un cheag, datorită *coagulării* sîngelui. La fel, dacă lăsăm puțin sînge proaspăt pe o lamă de sticlă, vedem că după cîteva minute sîngele a încetat de a mai fi fluid, s-a închegat, s-a transformat într-un *coagul*.

Scanned with OKEN Scanner

Ce este coagularea? Un fenomen complex și extrem de important pentru apărarea organismului, care constă, în esență, în solidificarea sîngelui și transformarea lui într-o masă cu aspect gelatinos. Această masă gelatinoasă este alcătuită dintr-o substanță solidă, *fibrina*, formînd un fel de rețea în ochiurile căreia sînt sechestrate globulele din sînge. Ia naștere astfel cheagul sau, după numele lui științific, coagulul. Fibrina, elementul fundamental al rețelei cheagului, provine, la rîndul ei, dintr-o substanță existenă în mod normal în soluție în plasma sanguină, *fibrinogenul*, care se transformă în fibrină sub acțiunea unei enzime, *trombina*.

În ceea ce privește rolul ficatului, încă de mult observațiile clinice au demonstrat că afecțiunile hepatice se însoțesc adesea de hemoragii. Astăzi nu mai există nici o îndoială că în absența ficatului coagularea sîngelui nu ar putea avea loc.

Ficatul intervine în mecanismul coagulării în diversele etape ale acestuia. Astfel ficatul este *singurul organ care produce fibrinogen*. După extirparea ficatului, fibrinogenul dispare progresiv din plasmă și — în decurs de cîteva ore — sîngele devine incoagulabil. Același fenomen se observă în cursul intoxicațiilor cu fosfor sau cu cloroform, două substanțe a căror acțiune toxică se exercită în mod selectiv asupra celulei hepatice.

Dovezile privind originea hepatică a fibrinogenului sînt numeroase, dar prima experiență demonstrativă a fost făcută la începutul acestui secol, pe broaște. Astfel dacă unei broaște căreia i s-a scos tot sîngele i se reinjectează acest sînge, însă *defibrinat*[1], fibrinogenul se

[1] Sîngele defibrinat este un sînge căruia printr-un anumit procedeu i s-a extras fibrinogenul.

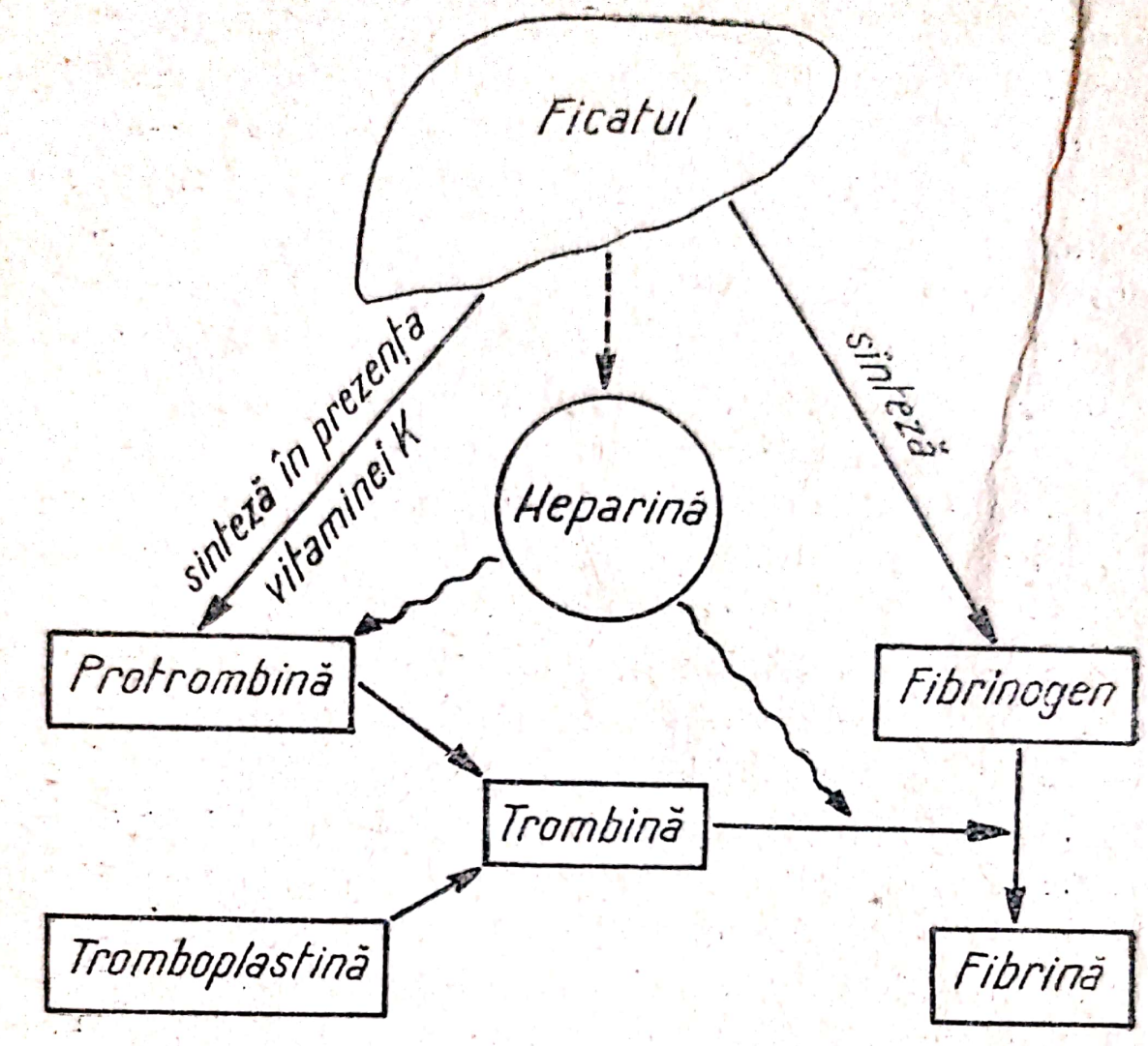
Scanned with OKEN Scanner

reface în organism foarte repede, în decurs de cîteva ore. Dacă însă în prealabil broaștei i s-a extirpat ficatul, regenerarea fibrinogenului nu se mai produce. Concluzia: fără ficat, organismul nu poate fabrica fibrinogen. În același sens pledează și faptul că sîngele din venele suprahepatice, deci sîngele care părăsește ficatul, conține concentrația cea mai mare de fibrinogen dintre toate vasele sanguine ale corpului.

Dar ficatul nu este numai un producător de fibrinogen, ci are un rol esențial și în *sinteza trombinei*. Trombina este, în realitate, o substanță complexă, care rezultă din unirea altor doi compuși: *protrombina* și *tromboplastina*. Tromboplastina poate fi pusă în libertate de către multe celule din corp (creier, trombocite etc.), însă sinteza protrombinei se realizează numai în ficat în prezența unei vitamine liposolubile, *vitamina K*. Această vitamină, care se găsește în cantitate mare în legumele crude, este absolut necesară formării protrombinei, deși nu intră în constituția ei. Este evident că vitamina K, fiind o vitamină liposolubilă, adică dizolvată în grăsimi, va necesita, ca orice substanță grasă, pentru a fi absorbită din intestin, prezența bilei. De aceea, în cazul unei afectări a țesutului hepatic, deficitul de protrombină din sînge se poate datora fie capacității scăzute a celulei hepatice de a produce protrombină, fie aportului insuficient de vitamină K, ca o consecință a secreției biliare deficitare. Vitamina K adusă la ficat mai poate fi scăzută și în cazurile cînd, deși secreția bilei se desfășoară normal, scurgerea ei în intestin este împiedicată printr-un obstacol pe căile biliare.

Cititorii și-ar putea pune întrebarea: cum se explică faptul că, în mod normal, sîngele nu se coagulează în interiorul vaselor, deși el conține în cantități exceden-

Scanned with OKEN Scanner



Schema coagulării sîngelui și rolul ficatului în acest proces

tare toți factorii care participă la procesul de coagulare? Răspunsul este că, în mod normal, aici intervine un mecanism de reglare, care constă dintr-o serie de sisteme capabile să neutralizeze substanțele coagulante active sau să prevină formarea lor. În centrul acestor sisteme se situează *heparina,* substanță cu efect inhibitor asupra coagulării sanguine produsă de către ficat. Acțiunea heparinei este complexă: ea inhibă reacția trombină-fibrinogen și, în același timp, inhibă forma-

Scanned with OKEN Scanner

rea trombinei din precursorii ei. Numeroase experiențe au arătat că heparina joacă un rol regulator de o importanță considerabilă. Ori de cîte ori o cauză oarecare tinde să facă sîngele mai vîscos, creșterea vîscozității fiind stadiul premergător al coagulării, ficatul reacționează, vărsînd în circulație un exces de heparină. Heparina a putut fi extrasă din ficatul de bou, purificată și — sub această formă — utilizată cu succes în clinică în scopul de a diminua coagulabilitatea sîngelui la bolnavii cu afecțiuni trombotice, în cursul cărora se formează cheaguri de sînge în interiorul vaselor.

Așadar, ficatul are un rol esențial în coagularea sîngelui, furnizînd fibrinogenul, fabricînd protrombina, dar în același timp împiedicînd coagularea intravasculară prin produsul său — heparina.

FICATUL NE APĂRĂ DE INTOXICAȚII

Se știe de mult timp că ficatul are un rol important în lupta organismului împotriva diverselor substanțe toxice. Astfel încă I. P. Pavlov[1] a arătat, în 1892, că la animalele la care se exclude ficatul, apar tulburări toxice. Studierea rolului antitoxic al ficatului a intrat însă pe un făgaș nou prin lucrările savantului japonez Sato, începute în anul 1926. În peste 70 de memorii publicate asupra acestei probleme, Sato și colaboratorii săi susțineau că funcția antitoxică a ficatului este legată de un hormon produs de acesta, *detoxicating hormone of the liver* (hormonul detoxifiant al ficatului),

[1] Pavlov, Ivan Petrovici (1849—1936), renumit fiziolog rus și sovietic. Laureat al premiului Nobel, în 1904, pentru lucrările sale asupra fiziologiei digestiei. A pus bazele cercetărilor asupra activității nervoase superioare.

Scanned with OKEN Scanner

pe care ei l-au denumit *yakriton* (*yakrit* = ficat, în limba japoneză).

Yakritonul nu a putut fi obținut însă în stare pură, nici constituția sa chimică descifrată. El rezistă la fierbere și se conservă ușor dacă este ținut la rece și în întuneric.

În primele experiențe, acțiunea yakritonului a fost încercată pe iepuri cărora li s-a injectat o soluție de clorură de amoniu, substanță toxică pentru organism. Rezultatele obținute au fost remarcabile. Animalele tratate cu yakriton au rezistat perfect la acțiunea clorurei de amoniu fără să prezinte vreo tulburare, în timp ce animalele martore erau zguduite de convulsii violente. Ulterior, s-a demonstrat că acțiunea protectoare a yakritonului se manifestă față de multe substanțe toxice: fosfor, cloroform, uree, salvarsan, alcool metilic etc., și chiar și față de anumite toxine microbiene, cum este toxina produsă de bacilii dizenterici. Yakritonul neutralizează și unele veninuri, cel al scorpionului și chiar cel al cobrei.

Existența yakritonului, adică a unui hormon specific hepatic cu rol antitoxic, nu a fost unanim acceptată, considerîndu-se că dovezile experimentale prezentate nu sînt suficient de concludente. Există însă un acord unanim asupra faptului că ficatul oprește și înmagazinează substanțele anormale și chiar pe cele normale dar în cantități excesive, din sîngele venei porte și supune multe din ele unor transformări de ordin chimic, contribuind astfel la menținerea constituției chimice a sîngelui între limite foarte strînse și — implicit — la evitarea intoxicației. Aceasta constituie o proprietate generală a țesuturilor, dar la nivelul ficatului ea este mai marcată decît în oricare organ.

Scanned with OKEN Scanner

S-a stabilit că după îndepărtarea completă a ficatului, concentrația multor constituenți chimici ai sîngelui și țesuturilor devine progresiv anormală. Totuși, este interesant de remarcat că nu s-a înregistrat acumularea vreunei substanțe toxice în cantitate suficientă pentru a explica moartea animalelor lipsite de ficat. Ceea ce este bine demonstrat e faptul că după hepatectomie, adică după extirparea ficatului, animalele devin mult mai sensibile la numeroase substanțe toxice decît înainte. S-a dovedit de asemenea că în ceea ce privește unele substanțe toxice, ficatul este singurul organ capabil să realizeze transformarea chimică a acestora, făcîndu-le inofensive pentru organism.

Încă de la începutul cercetărilor privind funcția antitoxică a ficatului, s-a putut observa o corelație intimă între bogăția în glicogen a ficatului și acțiunea acestuia asupra toxinelor. Astfel ficatul fătului nu începe să acționeze asupra toxinelor decît în momentul cînd funcția sa glicogenică este dezvoltată. De asemenea, s-a văzut că la subiecții tineri al căror ficat este deosebit de bogat în glicogen, acțiunea antitoxică a acestuia este extrem de marcată. Argumentele faptice amintite, pe lîngă o serie de dovezi experimentale, i-au determinat pe unii cercetători să stabilească următoarea lege: un ficat care nu conține încă sau nu mai conține glicogen este incapabil să acționeze asupra substanțelor toxice pe care trebuie să le rețină și să le transforme.

Ficatul exercită acțiunea sa protectoare, detoxifiantă, pe mai multe căi:

1. Calea cea mai simplă este aceea a *reținerii* substanței toxice de către celulele hepatice, care nu eliberează în circulația sanguină generală decît cantități foarte mici de substanță, în mod treptat, evitîndu-se

Scanned with OKEN Scanner

astfel pericolul unei acțiuni masive a toxinei asupra organismului. Un exemplu îl constituie stricnina, care, fără să-și piardă toxicitatea în timpul staționării în ficat, prin fixarea ei de către celulele hepatice devine inofensivă pentru organism.

Această acțiune a ficatului este și mai pronunțată atunci cînd animalele sînt pregătite prin injecții prealabile cu substanța toxică respectivă. Fenomenul a putut fi constatat, printre altele, în cazul unor substanțe ca morfina, nicotina, atropina etc. Așa se explică, cel puțin în parte, mecanismul obișnuinței la acțiunea substanțelor toxice.

2. Cel mai frecvent, reacțiile de detoxifiere din ficat se realizează pe calea *conjugării,* care este un proces chimic de sinteză și constă în cuplarea substanței toxice cu o altă substanță existentă în ficat sau preluată din sînge, ajungîndu-se astfel la un produs fie mai puțin toxic pentru organism, fie ușor metabolizat de către acesta, fie, în sfîrșit, mai ușor eliminat prin rinichi. Conjugarea se face cu produși foarte variați (sulfați, acid glicuronic, acid acetic etc.), fiind o cale utilizată de ficat pentru a detoxifica sau inactiva o gamă largă de substanțe.

3. O altă cale prin care substanțele toxice sînt făcute inofensive în ficat este distrugerea lor completă *prin oxidare.* Așa își pierd toxicitatea, de exemplu, barbituricele (luminalul etc.).

Toate aceste reacții de detoxifiere au loc sub influența unor enzime care se găsesc în celulele hepatice. Dar pentru ca reacțiile să se desfășoare în condiții bune și eficiente, este necesară integritatea anatomică și funcțională a ficatului, precum și o sursă de energie furnizată, în general, de metabolismul glucozei. De aceea, administrarea unor cantități mari de glucoză

Scanned with OKEN Scanner

reprezintă o metodă devenită azi clasică în tratamentul intoxicaţiilor cu substanţe chimice.

Ficatul joacă deci un rol major în protecţia organismului faţă de substanţele toxice.

ÎN LUPTĂ CU MICROBII

Microbii, chiar cînd sînt foarte agresivi, foarte patogeni, odată pătrunşi în organism, părăsesc în scurt timp sîngele pentru a se acumula în reţelele capilare ale organelor. Aici se află locul unde se desfăşoară lupta între agresorul care se înmulţeşte, dînd naştere în acelaşi timp la o serie de substanţe toxice, şi organismul invadat, care se străduieşte, prin secreţiile sale bactericide şi antitoxice, să distrugă pe invadator şi să neutralizeze produsele acestuia.

Ficatul exercită o importantă acţiune de îngrădire, constituind o „barieră" în calea microbilor, cel puţin în ceea ce priveşte anumiţi microbi. De pildă, testîndu-se această acţiune a ficatului în cazul *bacteridiei carbonoase* (microbul care provoacă boala cunoscută sub numele de *dalac* sau *cărbune*), s-au constatat următoarele: şapte iepuri inoculaţi printr-o venă periferică au murit într-un interval de timp variind între 37 şi 72 de ore, în timp ce din 13 iepuri inoculaţi cu aceeaşi doză de microbi, *dar pe calea venei porte*, au murit numai trei. Într-o altă experienţă o doză microbiană de 1/8 de milimetru cub injectată într-o venă periferică a produs moartea iepurelui în 38 de ore, în timp ce o doză de 8 milimetri cubi, deci de 64 de ori mai mare, introdusă *pe calea venei porte* a fost incapabilă să provoace moartea unui iepure avînd o greutate similară cu cea a primului animal. Această acţiune anti-

Scanned with OKEN Scanner

microbiană a ficatului este cu atît mai importantă, cu cît microbii găsesc în intestin și în capilarele acestuia condiții excelente de hrană, ceea ce le permite să se înmulțească într-un ritm rapid; în lipsa „barierei hepatice", organismul ar fi pus în situația de a face față unei invazii microbiene masive.

Ficatul nu acționează numai asupra bacteridiei carbonoase, ci și asupra multor alți microbi, printre care colibacilul, stafilococul etc. În cazul stafilococului auriu, de exemplu, studiindu-se la cîine capacitatea diverselor organe de a fixa microbii injectați, s-a constatat că creierul fixează 0,5%, intestinul 4%, plămînul 6%, splina 6%, iar ficatul 80% din microbii circulanți în sînge.

Microbii opriți de către ficat sînt fie eliminați prin bilă, fie distruși pe loc. Uneori ei pot rămîne „inactivi" un timp îndelungat în țesutul hepatic, pentru a-și recăpăta agresivitatea cu ocazia unei iritații, dintr-o cauză oarecare, a celulelor hepatice. De remarcat că acțiunea ficatului asupra microbilor suferă variații similare celor pe care le-am semnalat cînd am vorbit despre acțiunea ficatului asupra substanțelor toxice: ea diminuează în inaniție și este stimulată după administrarea de glucoză.

Astfel alături de acțiunea sa antitoxică, ficatul joacă un rol important în protecția organismului împotriva infecțiilor. Dacă multe alte organe colaborează la obținerea acestor efecte, ficatul, prin poziția sa în calea sîngelui provenind de la intestin, prin marea dezvoltare a rețelei sale capilare, prin multitudinea și intensitatea actelor chimice pe care le efectuează, ocupă în organism locul principal.

Scanned with OKEN Scanner

FICATUL – ORGAN INDISPENSABIL VIEȚII

Datorită numeroaselor sale funcții, ficatul este indispensabil vieții organismului. În absența lui, organismul nu poate supraviețui mai mult de cîteva ore. La fel, atunci cînd, sub acțiunea unor agenți toxici, microbieni sau de altă natură, activitatea ficatului este perturbată și se produce o insuficiență hepatică gravă, menținerea în viață a organismului nu mai este posibilă decît cu mare greutate.

De aceea, a fost firesc ca cercetătorii să-și îndrepte atenția asupra unor probleme de mare importanță teoretică, dar mai ales practică, cum sînt: efectele extirpării ficatului[1], capacitatea de regenerare a ficatului lezat și metodele de a stimula această regenerare, posibilitatea de a înlocui un ficat grav bolnav printr-un altul sănătos prelevat de la un cadavru sau de la un animal etc. Studierea acestor probleme a permis să se ajungă la rezultate foarte încurajatoare, care insuflă optimism în ceea ce privește perspectivele terapeutice în bolile cronice ale ficatului.

---

1 Extirparea ficatului se numește *hepatectomie;* ea poate fi totală sau parțială.

Scanned with OKEN Scanner

EXTIRPAREA TOTALĂ A FICATULUI

La animale, ficatul poate fi extirpat în totalitate. Procedeul a fost utilizat pe scară largă, el permiţînd să se descopere multe amănunte privind funcţiile ficatului.

Primele operaţii de acest gen au fost făcute pe broaşte, animale la care sistemul venos port hepatic are numeroase comunicaţii cu celelalte vene din abdomen, ceea ce creează condiţii favorabile pentru reuşita intervenţiei chirurgicale. Supravieţuirea broaştelor cărora li s-a extirpat ficatul a durat de la 3—4 zile la 2—3 săptămîni, în raport cu condiţiile experimentale.

Supravieţuirea destul de lungă a permis să se facă studii asupra secreţiei biliare, a funcţiei glicogenice a ficatului, a producerii de uree, a transformărilor pe care le suferă substanţele toxice în ficat, a rolului acestuia în coagularea sîngelui etc.

La mamifere, extirparea completă a ficatului eşua la început aproape întotdeauna din cauza faptului că imediat după ce se lega vena portă (timp chirurgical prealabil, indispensabil efectuării operaţiei), animalul murea. Ulterior, prin ameliorarea tehnicii chirurgicale şi prin găsirea unor noi procedee de a deriva sîngele din vena portă, s-au putut obţine supravieţuiri de 2—12 ore ale mamiferelor după extirparea totală a ficatului.

Animalul îşi revine rapid după operaţie şi — în primele ore — el pare normal. Totuşi, analiza sîngelui arată chiar şi în această fază iniţială modificări patologice care se accentuează treptat, în mod ireversibil. Principalele rezultate ale hepatectomiei complete sînt următoarele:

1. Scăderea progresivă a zahărului din sînge, care se traduce clinic, la cîine de exemplu, prin slăbiciune

Scanned with OKEN Scanner

musculară marcată, convulsii, comă (datorită intoxicării creierului) și — în cele din urmă — moarte. Agravarea stării clinice merge paralel cu scăderea nivelului glicemiei. Administrarea de glucoză la un astfel de animal, chiar dacă el a ajuns în stare de comă, produce efecte uimitoare: în decurs de 30 de secunde, cîinele își revine, răspunde la chemare, poate merge, inima îi bate mai puternic. Imediat după injecție zahărul din sînge atinge un nivel înalt, apoi însă el scade din nou și simptomele inițiale revin.

Apariția unei hipoglicemii fatale după hepatectomie dovedește că ficatul este principalul organ răspunzător pentru menținerea nivelului normal al zahărului sanguin.

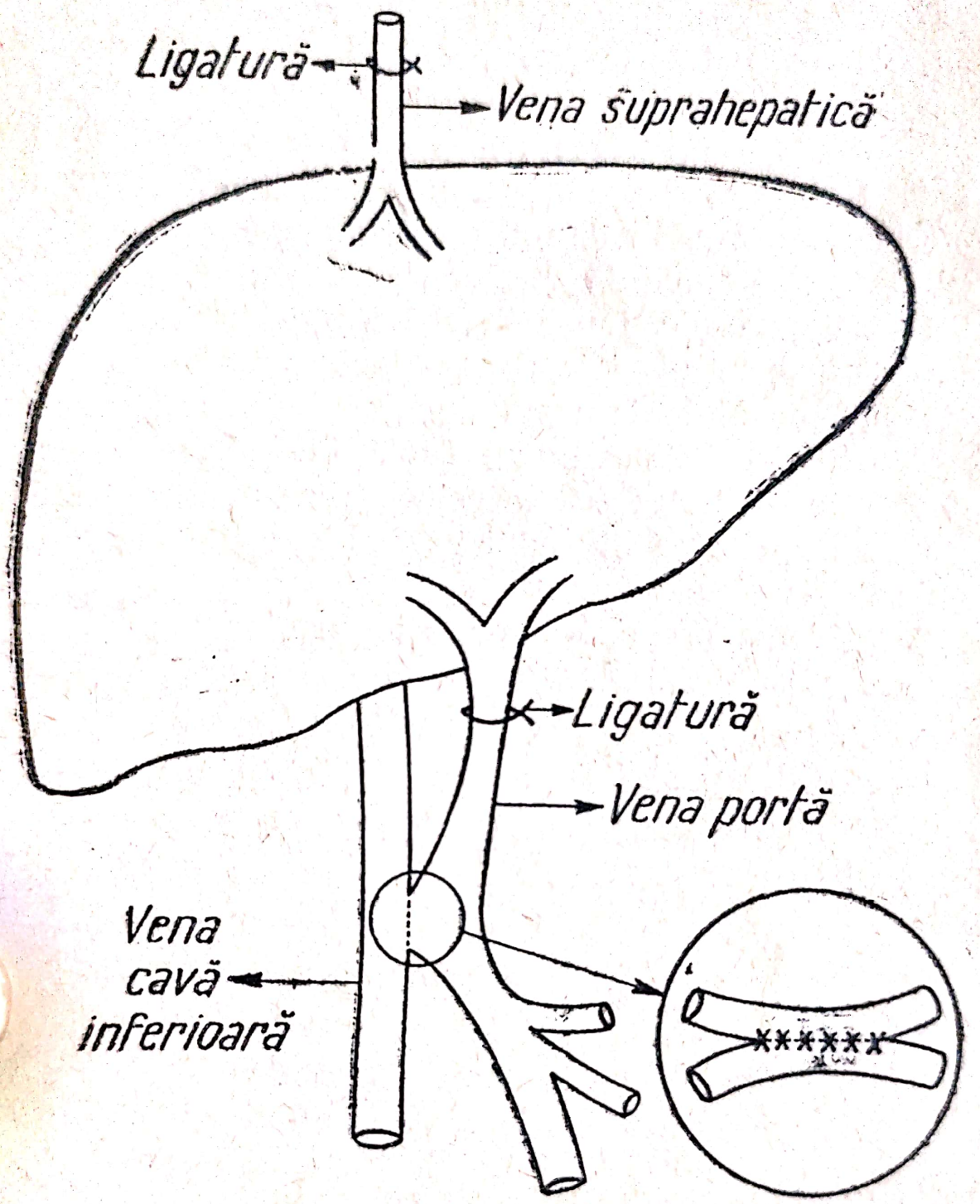
2. Scăderea progresivă a ureei sanguine paralel cu creșterea cantității de aminoacizi din sînge. Aceasta dovedește că ficatul este sediul principal al dezaminării acizilor aminați și singurul organ capabil să formeze uree.

3. Apariția icterului, care se intensifică progresiv. În lipsa ficatului, bilirubina se acumulează în sînge și țesuturi și este excretată de către rinichi prin urină. Dacă animalului fără ficat i se injectează intravenos hemoglobină, se formează la acesta noi cantități considerabile de bilirubină. Aceste rezultate dovedesc că bilirubina se formează și în afara ficatului, dar că ficatul este în *mod normal* singurul organ care excretă pigmentul biliar.

4. Sîngele devine aproape complet incoagulabil din cauza scăderii concentrației de protrombină și de fibrinogen din plasma sanguină. Așa se explică, de ce la animalul hepatectomizat apar foarte ușor hemoragii.

Animalul căruia i s-a făcut hepatectomie totală poate fi menținut în viață timp de 18—24 de ore dacă nivelul

Scanned with OKEN Scanner



Schema extirpării ficatului (Fistula Eck)
În medalion, partea principală a operației: legarea venei porte de vena cavă inferioară pentru a deriva sîngele din vena portă în circulația generală

Scanned with OKEN Scanner

zahărului sanguin este menținut la valori normale prin perfuzarea intravenoasă continuă de glucoză. În cele din urmă însă, chiar dacă glicemia este menținută la un nivel normal, animalul prezintă o stare de neliniște, vărsături, tulburări respiratorii și de echilibru, scăderea percepției vizuale și auditive, apoi apare coma și moartea survine aproape subit. Faptul că aceste simptome nu sînt înlăturate de către glucoză conduc la presupunerea că ele s-ar datora absenței unor anumite funcții încă necunoscute ale ficatului, care dispar o dată cu extirparea organului.

Tulburări similare se întîlnesc, mai mult sau mai puțin manifeste și grupate în mod divers, și la om în cursul stării patologice cunoscute sub numele de *insuficiență hepatică*. Ficatul devine insuficient ori de cîte ori celula hepatică este lezată (prin infecție, prin intoxicație etc.), însă gravitatea insuficienței nu afectează la fel de intens toate funcțiile hepatice. De aceea, aprecierea capacității funcționale a ficatului la un moment dat necesită utilizarea unei întregi „baterii" de teste funcționale hepatice. Numai astfel se poate pune în evidență devierea de la normal a funcțiilor hepatice, chiar atunci cînd aceasta nu se manifestă clinic prin nici un simptom.

EXTIRPAREA PARȚIALĂ ȘI REGENERAREA FICATULUI

Hepatectomia parțială, adică extirparea unei părți a ficatului, utilizată ca metodă de cercetare experimentală, a permis să se obțină rezultate prețioase în descifrarea unor probleme științifice deosebit de importante pentru practica medicală, cum sînt aprecierea

Scanned with OKEN Scanner

rezervei funcționale a țesutului hepatic și determinarea capacității de regenerare a ficatului.

S-a constatat astfel că ficatul posedă o rezervă funcțională[1] extrem de mare, cantitatea de țesut hepatic depășind cu mult minimul necesar pentru îndeplinirea funcțiilor fiziologice normale. Așa cum omul suportă extirparea unui rinichi sau a unui plămîn, el rezistă foarte bine și după ce i s-a extirpat jumătate sau chiar două treimi din ficat, continuînd să-și desfășoare viața în mod normal. Pe de altă parte, cercetări făcute pe cîini au arătat că după extirparea a 80—90% din ficat, excreția pigmenților și sărurilor biliare decurge ca și cum ar fi prezent întreg țesutul hepatic.

Dar în afară de rezerva funcțională remarcabilă, ficatul are și o capacitate mare de regenerare; în consecință, celulele hepatice rămase intacte se înmulțesc rapid, astfel încît masa de țesut hepatic activ se reface după înlăturarea sau lezarea unor porțiuni întinse ale ficatului.

Ideea regenerării ficatului ne-a parvenit din antichitate, întruchipîndu-se în mitul lui Prometeu, titanul care a furat focul din Olimp pentru a-l da oamenilor. Drept pedeapsă, Jupiter a poruncit să fie legat în lanțuri pe muntele Caucaz, și ficatul lui să fie mîncat în fiecare zi de un vultur. Dar — spune mitologia — ceea ce vulturul devora în cursul zilei, se refăcea în cursul nopții, astfel că în fiecare dimineață Prometeu avea un nou ficat. Mitul lui Prometeu nu este chiar atît de departe de realitate, cel puțin în ceea ce privește

---

[1] În mod normal, numai o parte din celulele unui organ (ficat, rinichi etc.) sînt în activitate, celelalte odihnindu-se în acest timp. Totalitatea celulelor în repaus, dar care pot deveni active cînd este nevoie, constituie rezerva funcțională a organului respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

regenerarea ficatului; într-adevăr, ficatul se poate reface dacă nu a fost extirpat în întregime. Este drept că viteza regenerării hepatice nu este atît de rapidă, precum ne povestește mitologia.

La animalele la care unul sau mai mulți lobi ai ficatului pot fi îndepărtați chirurgical, porțiunea de ficat rămasă se mărește în cîteva zile. Lobii rămași suferă un proces de înmugurire, la periferia lor producîndu-se noi lobuli, astfel încît după cîteva săptămîni pe secțiunile microscopice se constată un țesut care cu greu poate fi deosebit de cel normal.

Ficatul pare să aibă o capacitate infinită de regenerare: extirpările de țesut hepatic pot fi repetate de multe ori și sînt întotdeauna urmate de regenerarea țesutului hepatic. Iată o experiență foarte demonstrativă în acest sens, făcută pe cîine: prin operații succesive practicate la intervale de zece săptămîni animalului i se extirpa o anumită cantitate de țesut hepatic. La sfîrșitul experienței s-a constatat că greutatea țesutului hepatic extirpat cu ocazia operațiilor succesive depășește cu mult greutatea inițială a organului, apreciată cu ocazia primei intervenții chirurgicale. Mai mult chiar, la sfîrșitul experienței lobul hepatic rămas avea o greutate care o depășea pe cea inițială a întregului organ. În tot cursul experienței, animalul s-a comportat normal și nu s-au observat semne de insuficiență hepatică.

Procese regenerative similare intervin și în refacerea ficatului după leziunile produse de agenți toxici sau de bolile de ficat, cu deosebirea că în acest caz refacerea are loc în vecinătatea țesutului care degenerează, cele două procese — cel de distrugere tisulară și cel de regenerare — întrepătrunzîndu-se reciproc.

Scanned with OKEN Scanner

Procesele de regenerare hepatică joacă un rol important în vindecarea sau în supraviețuirea organismului după intoxicații masive ale țesutului hepatic sau după boli grave de ficat. Regenerarea hepatică poate fi stimulată de o serie de factori, printre care și unii hormoni, așa cum s-a arătat în cercetări întreprinse în ultimii ani în Institutul de Fiziologie Normală și Patologică „Prof. Dr. D. Danielopolu" al Academiei R. S. România.

POATE FI ÎNLOCUIT FICATUL?

Ficatul fiind indispensabil organismului, a fost normal ca oamenii de știință să caute posibilitatea de a-i înlocui funcțiile în cazurile în care activitatea lui este mult alterată și pune în pericol viața.

Problema a fost investigată sub mai multe aspecte, căutîndu-se răspunsuri la următoarele întrebări: este posibil să se transplanteze ficatul de la un animal la alt animal de aceeași specie sau de specie diferită; de la un cadavru la om; să se înlocuiască temporar funcțiile unui ficat alterat, pentru a-l pune pe acesta în repaus și a-i permite refacerea?

În ceea ce privește răspunsul la primele două întrebări, rezultatele cercetărilor întreprinse pînă în prezent, deși încă prea puțin încurajatoare, permit să se întrevadă unele perspective.

În cercetările inițiale făcute pe animale (cîini, maimuțe, pisici etc.), ficatul extirpat era reimplantat — după ce era menținut în viață un timp oarecare în condiții speciale — animalului de la care se făcuse prelevarea. În acest tip de experiențe, în care s-a urmărit în special punerea la punct a tehnicii operatorii, pre-

Scanned with OKEN Scanner

cum și observarea modificărilor suferite de ficatul conservat în afara organismului, o parte din animale au supraviețuit.

Ulterior, s-a trecut la o etapă mai dificilă și anume la transplantarea unui ficat de la un animal la alt animal de aceeași specie. În aceste cazuri, ficatul transplantat suferă de obicei un proces de distrugere, nefiind „acceptat“[1] de către organismul primitor; animalele operate mor în majoritatea cazurilor în primele 24—48 de ore după intervenția chirurgicală, deși s-au descris și cazuri de supraviețuiri care au depășit 100 de zile.

Cît privește posibilitatea transplantării ficatului de la cadavru la om, problema este și mai complicată. Într-adevăr, în acest caz, în afară de intoleranța organismului receptor față de ficatul străin care i-a fost implantat, însăși recoltarea ficatului (ea trebuie făcută la foarte scurt timp după deces“), precum și conservarea lui în afara organismului ridică o serie de dificultăți ce nu au fost încă învinse. Totuși, succesele obținute în transplantările de rinichi la om, precum și recentele operații reușite de transplantare a inimii, ne permit să nutrim speranța că nu este departe ziua cînd și operațiile de transplantare a ficatului la om vor intra în arsenalul terapeutic curent.

Dar dacă transplantările de ficat nu au devenit încă utilizabile în practica zilnică, există un procedeu terapeutic care tinde să fie aplicat pe scară din ce în ce mai largă și care constă din înlocuirea temporară a funcțiilor unui ficat bolnav și insuficient, dîndu-i aces-

[1] În general, organismul nu tolerează, nu acceptă țesuturile străine transplantate și le distruge. Pentru împiedicarea acestui fenomen se utilizează diverse metode, dar deocamdată ele nu dau rezultate favorabile în toate cazurile.

Scanned with OKEN Scanner

tuia posibilitatea ca în intervalul de timp cît este scos din funcție să se refacă.

Pentru rinichi, s-a reușit încă de mai mult timp să se realizeze un aparat, denumit *rinichi artificial*, care poate prelua temporar activitatea rinichilor, atunci cînd aceștia sînt incapabili să-și mai exercite funcția lor cea mai importantă, aceea de a *curăța* sîngele de substanțele nocive pe care le conține.

În cazul ficatului însă, date fiind multitudinea și varietatea funcțiilor sale în organism, a fost extrem de greu să se confecționeze un aparat care să le preia pe toate sau chiar și numai pe cele mai importante în caz de insuficiență hepatică. Și atunci oamenii de știință s-au gîndit că în locul unui aparat artificial funcțiile ficatului bolnav ar putea fi preluate temporar de ficatul sănătos al unui animal. Pusă în practică, metoda a dat oarecari rezultate. Încercările au fost făcute pe oameni bolnavi care prezentau o insuficiență hepatică acută, datorită unei intoxicații sau unei boli grave de ficat. Interpunîndu-se în circuitul sanguin al acestor bolnavi ficatul unui animal (cîine sau de preferință porc), bineînțeles după prealabila spălare a ficatului animalului de sîngele lui propriu, s-au putut obține ameliorări în cazuri care în alte condiții ar fi dus la moartea pacienților respectivi. Începutul a fost făcut deci, și rămîne ca prin perfecționări ulterioare această metodă terapeutică să-și dovedească eficacitatea.

Scanned with OKEN Scanner

INCHEIERE

Ajunși la sfîrșitul acestei scurte plimbări prin uriașul laborator chimic care este ficatul, nu putem să nu scoatem în evidență faptul că în realitate funcțiile ficatului sînt mult mai numeroase decît cele menționate aici. Căci ficatul nu este numai o minunată „retortă", unde veșnic se produc și se distrug nenumăratele și extrem de variatele substanțe ce constituie, în ultimă instanță, suportul vieții, dar el reprezintă totodată o „magazie" de depozitare temporară a numeroase „materii prime" și a altor compuși prețioși (vitamine, fier etc.) pe care organismul îi va utiliza la nevoie, o barieră ridicată în calea invaziei microbilor și a pătrunderii substanțelor toxice din tubul digestiv, un „rezervor" de sînge cu rol foarte important etc. De fapt, fiecare celulă a corpului este un laborator chimic extrem de complex în care au loc în mod continuu reacții de sinteză și de degradare. Dar datorită multitudinii reacțiilor chimice care se produc la nivelul ficatului, a diversității acestor reacții, precum și din cauză că unele dintre ele, avînd un rol vital, se desfășoară *în exclusivitate* în celula hepatică, ficatul se dovedește a fi *laboratorul principal* al organismului.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

INTRODUCERE 5

CEA MAI MARE GLANDĂ A ORGANISMULUI . . 7

— O uzină chimică 7
— Ficatul de-a lungul evoluției regnului animal . 10
— Structură și funcție 12
— Placa turnantă 17

SCURTĂ INCURSIUNE ÎN BIOCHIMIE 19

— Glucidele 19
— Lipidele 21
— Proteinele 23

FICATUL ȘI METABOLISMUL GLUCIDELOR . . . 25

— Depozitul de glicogen 26
— Glucostatul 29
— Neoglucogeneza 32
— Reglarea glucostatului hepatic 33

FICATUL ȘI METABOLISMUL LIPIDELOR . . . 39

— Degradarea acizilor grași 40
— Cum ne îngrășăm? 45
— Ficatul și colesterolul 47
— Ficatul gras 49

Scanned with OKEN Scanner

FICATUL ȘI METABOLISMUL PROTEINELOR . . 52

— Aminoacizii — „cărămizi“ prețioase 53
— Sinteza de proteine 55
— Zahăr și grăsime din aminoacizi 59
— Ureea 62
— Proteinele plasmatice și probele funcționale „hepatice“ 63

SECREȚIA BILIARĂ 68

— Formarea bilei 68
— Rolul bilei în organism 72
— Icterul 76

FICATUL AJUTĂ ORGANISMUL SĂ SE APERE . . 79

— De ce se oprește o hemoragie 79
— Ficatul ne apără de intoxicații 83
— În luptă cu microbii 87

FICATUL — ORGAN INDISPENSABIL VIEȚII . . . 89

— Extirparea totală a ficatului 90
— Extirparea parțială și regenerarea ficatului . . 93
— Poate fi înlocuit ficatul? 96

ÎNCHEIERE 99

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: GHEORGHE FISCHER
Tehnoredactor: MARIA POPESCU

●

Această lucrare s-a tipărit în anul 1969 la
ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ
Republica Socialistă România

●

Coli tipar 6,5, format 50×80/16 (12×19 cm²), tiraj 10.200 ex.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă fără un rinichi, fără un plămîn, fără stomac, chiar fără emisferele cerebrale putem trăi, fără **ficat** noi nu supraviețuim mai mult de cîteva ore. A vorbi, de aceea, despre **activitatea** ficatului înseamnă a vorbi, de fapt, despre o mare parte a **celor mai importante funcții** ale organismului.

Multitudinea și diversitatea reacțiilor chimice ce au loc în ficat — dintre care unele, avînd un rol vital, se desfășoară în **exclusivitate** la nivelul **celulei hepatice** — fac din el **laboratorul principal** al organismului.

Scanned with OKEN Scanner